

Incivo[®] (telaprewir)

*w leczeniu przewlekłego WZW typu C,
u chorych wcześniej nieleczonych*

***Analiza problemu decyzyjnego
i analiza kliniczna***

Wersja 2.0

Kraków 2012

Wykonawca:

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów.....	16
Streszczenie	19
1 Analiza problemu decyzyjnego.....	34
1.1 Definiowanie problemu zdrowotnego	35
1.2 Opis problemu zdrowotnego.....	35
1.2.1 Wirusowe zapalenie wątroby typu C (ICD-10: B17.1, B18.2)	35
1.2.1.1 Wirus HCV.....	35
1.2.1.2 Drogi szerzenia zakażenia.....	36
1.2.1.3 Profilaktyka zakażeń	36
1.2.2 Epidemiologia	37
1.2.3 Przebieg kliniczny zakażenia HCV oraz jego powikłania.....	38
1.2.3.1 Powikłania przewlekłego zakażenia HCV.....	40
1.2.3.1.1 Marskość wątroby.....	40
1.2.3.1.2 Rak wątrobowokomórkowy.....	42
1.2.3.1.3 Inne powikłania	43
1.2.3.2 Rokowanie w przewlekłym WZW typu C.....	43
1.2.4 Diagnostyka zakażenia.....	44
1.2.4.1 Laboratoryjna diagnostyka zakażenia HCV.....	44
1.2.4.2 Zmiany histologiczne w wątrobie.....	45
1.2.5 Leczenie WZW C	47
1.2.5.1 Interferony.....	48
1.2.5.2 Rybawiryna	48
1.2.5.3 Nowe formy farmakoterapii WZW C.....	48
1.2.5.4 Schemat terapii przewlekłego WZW typu C.....	49
1.3 Obecna praktyka kliniczna – terapeutyczny program zdrowotny leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C.....	53
1.4 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej.....	63
1.5 Liczebność populacji docelowej (refundacyjnej).....	64
1.6 Opis ocenianej interwencji – Incivo®	66
1.6.1 Zagadnienia rejestracyjne	66
1.6.2 Grupa farmakoterapeutyczna	66
1.6.3 Kod ATC	66
1.6.4 Dostępne preparaty	66

1.6.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	66
1.6.6	Wskazania.....	70
1.6.7	Dawkowanie i sposób podawania	70
1.6.8	Przeciwwskazania	74
1.6.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	75
1.6.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	82
1.6.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	83
1.6.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	91
1.6.13	Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące ocenianej interwencji.....	91
1.7	Dobór komparatorów celem porównawczej oceny telaprewiru	92
1.8	Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny telaprewiru	93
1.9	Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania telaprewiru w terapii pierwszego rzutu leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C	94
1.10	Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania preparatu Incivo®	96
1.11	Zakres analiz	99
1.11.1	Analiza efektywności klinicznej	99
1.11.2	Analiza ekonomiczna	100
1.11.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	102
2	Analiza kliniczna	104
2.1	Cel opracowania	105
2.2	Metodyka	105
2.2.1	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	105
2.2.1.1	Źródła danych pierwotnych.....	105
2.2.1.2	Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	106
2.2.1.3	Kryteria włączania i wykluczania badań klinicznych.....	111
2.2.1.4	Źródła danych wtórnych.....	113
2.2.1.5	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	113
2.2.1.6	Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych.....	113
2.2.1.7	Wyszukiwanie badań dotyczących efektywności praktycznej	114
2.2.1.8	Aktualizacja wyszukiwania	114
2.2.2	Ocena bezpieczeństwa	114
2.2.3	Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	114
2.2.4	Ocena wiarygodności źródeł danych.....	114

2.2.5	Analiza statystyczna	115
2.3	Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	119
2.4	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	135
2.5	Wyniki uaktualnionego wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	138
2.6	Efektywność kliniczna telaprewiru	141
2.6.1	Opis metodyki włączonych badań – badania RCT	141
2.6.2	Charakterystyka włączonej populacji – badania RCT	155
2.6.3	Opis ocenianej interwencji – badania RCT	163
2.6.3.1	Porównanie schematów leczenia telaprewiru w analizowanych badaniach klinicznych z dawkowaniem zarejestrowanym	168
2.6.4	Skuteczność kliniczna – badania RCT.....	170
2.6.4.1	Telaprewir vs standardowa terapia.....	172
2.6.4.1.1	Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR).....	172
2.6.4.1.1.1	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wybranych czynników – badanie ADVANCE	175
2.6.4.1.1.2	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wybranych czynników – badanie Kumada 2011.....	185
2.6.4.1.1.3	Czynniki predykcyjne SVR – badanie PROVE2	187
2.6.4.1.2	Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR)	190
2.6.4.1.2.1	Poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna (eRVR)	193
2.6.4.1.3	Niewykrywalne stężenie RNA HCV w określonych punktach czasowych	194
2.6.4.1.3.1	Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 12. tygodniu leczenia	195
2.6.4.1.3.2	Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 24. tygodniu leczenia	197
2.6.4.1.3.3	Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 48. tygodniu leczenia	198
2.6.4.1.3.4	Niewykrywalne stężenie RNA HCV po 72 tygodniach od rozpoczęcia leczenia	199
2.6.4.1.4	Odpowiedź wirusologiczna na koniec leczenia (ETR).....	200
2.6.4.1.5	Odsetek chorych z przełomem wirusologicznym.....	201
2.6.4.1.6	Odsetek chorych z nawrotem wirerii	203
2.6.4.1.6.1	Odsetek chorych z nawrotem wirerii w podgrupie pacjentów, którzy ukończyli pełen cykl leczenia.....	205
2.6.4.1.7	Odsetek chorych z niepowodzeniem wirusologicznym leczenia	206
2.6.4.1.8	Ocena jakości życia.....	207
2.6.4.2	Ocena różnych schematów leczenia telaprewirem.....	208
2.6.4.2.1	Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR).....	208

2.6.4.2.1.1	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wybranych czynników – badanie C208.....	210
2.6.4.2.1.2	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wybranych czynników – badanie ILLUMINATE.....	212
2.6.4.2.2	Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR)	216
2.6.4.2.2.1	Poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna (eRVR)	217
2.6.4.2.3	Niewykrywalne stężenie RNA HCV w określonych punktach czasowych badania ILLUMINATE.....	218
2.6.4.2.4	Niewykrywalne stężenie RNA HCV w określonych punktach czasowych badania C208	219
2.6.4.2.5	Odsetek chorych z przełomem wirusologicznym.....	221
2.6.4.2.6	Odsetek chorych z nawrotem wirerii	222
2.6.4.2.7	Odsetek chorych z niepowodzeniem wirusologicznym	223
2.6.5	Bezpieczeństwo – badania RCT	224
2.6.5.1	Poważne działania niepożądane	226
2.6.5.1.1	Poważne działania niepożądane – niedokrwistość	227
2.6.5.1.2	Poważne działania niepożądane – wysypka.....	228
2.6.5.1.3	Pozostałe poważne działania niepożądane.....	229
2.6.5.2	Ciężkie działania niepożądane.....	231
2.6.5.3	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych	231
2.6.5.3.1	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu poszczególnych działań niepożądanych.....	234
2.6.5.3.2	Przedwczesne zakończenie przyjmowania telaprewiru/placebo z powodu działań niepożądanych	237
2.6.5.3.3	Przedwczesne zakończenie przyjmowania przynajmniej jednego leku z powodu działań niepożądanych	238
2.6.5.3.4	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych.....	239
2.6.5.4	Działania niepożądane ogółem	239
2.6.5.5	Zaburzenia ogólnoustrojowe i w miejscu podania	240
2.6.5.5.1	Zmęczenie	241
2.6.5.5.2	Choroby grypopodobne	243
2.6.5.5.3	Gorączka	245
2.6.5.5.4	Astenia.....	247
2.6.5.5.5	Drażliwość	249
2.6.5.5.6	Dreszcze.....	251

2.6.5.5.7	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia.....	253
2.6.5.5.7.1	Rumień w miejscu wstrzyknięcia.....	254
2.6.5.6	Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej.....	256
2.6.5.6.1	Świąd	259
2.6.5.6.2	Świąd całego ciała	262
2.6.5.6.3	Wysypka	263
2.6.5.6.4	Wysypka polekowa.....	267
2.6.5.6.5	Suchość skóry	268
2.6.5.6.6	Rumień	269
2.6.5.6.7	Utrata włosów	270
2.6.5.7	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	272
2.6.5.7.1	Nudności.....	273
2.6.5.7.2	Zaparcia	275
2.6.5.7.3	Biegunka	275
2.6.5.7.4	Wymioty	277
2.6.5.7.5	Żylaki odbytu	279
2.6.5.7.6	Dyskomfort w okolicy odbytu	281
2.6.5.7.7	Dyskomfort w jamie brzusznej	282
2.6.5.8	Zaburzenia układu nerwowego	283
2.6.5.8.1	Ból głowy	283
2.6.5.8.2	Zawroty głowy	285
2.6.5.9	Zaburzenia układu krwiotwórczego lub limfotwórczego	287
2.6.5.9.1	Niedokrwistość.....	288
2.6.5.9.2	Neutropenia	294
2.6.5.9.3	Leukopenia	296
2.6.5.9.4	Trombocytopenia	297
2.6.5.10	Zaburzenia psychiatryczne	297
2.6.5.10.1	Bezsensowność.....	298
2.6.5.10.2	Depresja	301
2.6.5.10.3	Niepokój	303
2.6.5.10.4	Zaburzenia uwagi	304
2.6.5.10.5	Złe samopoczucie	305
2.6.5.11	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	305
2.6.5.11.1	Kaszel.....	306

2.6.5.11.2	Duszność.....	308
2.6.5.11.3	Duszność wysiłkowa	310
2.6.5.11.4	Zapalenie jamy ustnej	311
2.6.5.11.5	Zapalenie nosogardzieli.....	311
2.6.5.12	Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej.....	312
2.6.5.12.1	Ból mięśni	313
2.6.5.12.2	Ból stawów	315
2.6.5.12.3	Ból pleców	317
2.6.5.13	Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe.....	319
2.6.5.13.1	Zmniejszenie łaknienia	320
2.6.5.13.2	Zaburzenia smaku	322
2.6.5.14	Zakażenia	323
2.6.5.15	Choroby oczu.....	323
2.6.5.15.1	Zaburzenia widzenia.....	324
2.6.5.16	Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych.....	325
2.6.5.17	Ból.....	326
2.6.5.18	Konieczność badania lekarskiego	326
2.6.5.19	Zgony	327
2.6.5.20	Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu ILLUMINATE	328
2.6.5.21	Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu C208.....	331
2.6.6	Opis metodyki włączonych badań – badania bez randomizacji	338
2.6.7	Charakterystyka włączonej populacji – badania bez randomizacji	339
2.6.8	Opis ocenianej interwencji – badania bez randomizacji	339
2.6.9	Skuteczność kliniczna – badania bez randomizacji	340
2.6.9.1	Stężenie RNA HCV.....	341
2.6.10	Bezpieczeństwo – badania bez randomizacji	341
2.6.10.1	Poszczególne działania niepożądane.....	341
2.6.11	Opis metodyki włączonych badań – populacja mieszana	345
1.1.1	Charakterystyka włączonej populacji – populacja mieszana	346
2.6.12	Opis ocenianej interwencji – populacja mieszana	348
2.6.13	Skuteczność kliniczna – populacja mieszana.....	350
2.6.13.1	Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR).....	350
2.6.13.2	Przełom wirusologiczny.....	351
2.6.13.3	Nawrót wiremii.....	351

2.6.13.4	Odsetek chorych bez odpowiedzi na leczenie.....	352
2.6.14	Bezpieczeństwo – populacja mieszana	353
2.6.14.1	Parametry laboratoryjne	353
2.6.14.1.1	Stężenie hemoglobiny	353
2.6.14.2	Modyfikacja dawek leków	354
2.7	Efektywność kliniczna boceprewiru	355
2.7.1	Opis metodyki włączonych badań – badania RCT	355
2.7.2	Charakterystyka włączonej populacji – badania RCT	362
2.7.3	Opis ocenianej interwencji – badania RCT	367
2.7.3.1	Porównanie schematów leczenia boceprewiru w analizowanych badaniach klinicznych z dawkowaniem zarejestrowanym	370
2.7.4	Skuteczność kliniczna – badania RCT.....	371
2.7.4.1	Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR).....	373
2.7.4.1.1	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od rasy.....	376
2.7.4.1.2	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od czasu do pierwszego niewykrywalnego stężenia RNA HCV.....	380
2.7.4.1.3	Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wyróżnionej podgrupy	385
2.7.4.1.4	Czynniki predykcyjne trwałej odpowiedzi wirusologicznej	395
2.7.4.2	Oporność na leczenie boceprewirem.....	398
2.7.4.3	Ocena obecności RNA HCV w określonych punktach czasowych	398
2.7.4.3.1	Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 4. tygodniu leczenia	399
2.7.4.3.2	Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 8. tygodniu leczenia (wczesna odpowiedź wirusologiczna).....	399
2.7.4.3.3	Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 12. tygodniu leczenia	400
2.7.4.3.4	Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 24. tygodniu leczenia	401
2.7.4.3.5	Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 48. tygodniu leczenia	402
2.7.4.4	Odpowiedź wirusologiczna na koniec leczenia (ETR)	403
2.7.4.4.1	Odsetek chorych z odpowiedzią wirusologiczną na koniec leczenia (ETR) w zależności od rasy	405
2.7.4.5	Odsetek chorych z przełomem wirusologicznym	406
2.7.4.6	Odsetek chorych z nawrotem wirerii.....	407
2.7.4.6.1	Odsetek chorych z nawrotem wirerii w zależności od rasy.....	410
2.7.4.7	Odsetek chorych, u których terapia okazała się nieskuteczna	411
2.7.5	Bezpieczeństwo – badania RCT	412
2.7.5.1	Działania niepożądane ogółem	413

2.7.5.2	Działania niepożądane zagrażające życiu	413
2.7.5.3	Poważne działania niepożądane	414
2.7.5.4	Zmniejszenie dawek leków z powodu działań niepożądanych	415
2.7.5.5	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych	417
2.7.5.5.1	Zakończenie leczenia z powodu niedokrwistości	419
2.7.5.6	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych	420
2.7.5.7	Poszczególne działania niepożądane.....	421
2.7.5.7.1	Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	421
2.7.5.7.1.1	Zmęczenie	421
2.7.5.7.1.2	Objawy grypopodobne.....	423
2.7.5.7.1.3	Gorączka	424
2.7.5.7.1.4	Astenia.....	426
2.7.5.7.1.5	Drażliwość	427
2.7.5.7.1.6	Dreszcze.....	427
2.7.5.7.1.7	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia.....	429
2.7.5.7.2	Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	430
2.7.5.7.2.1	Świąd	430
2.7.5.7.2.2	Wysypka	431
2.7.5.7.2.3	Suchość skóry	432
2.7.5.7.2.4	Utrata włosów	432
2.7.5.7.3	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	434
2.7.5.7.3.1	Nudności.....	434
2.7.5.7.3.2	Biegunka	436
2.7.5.7.3.3	Wymioty	438
2.7.5.7.4	Zaburzenia układu nerwowego	440
2.7.5.7.4.1	Ból głowy	440
2.7.5.7.4.2	Zawroty głowy	442
2.7.5.7.5	Zaburzenia układu krwiotwórczego lub limfotwórczego	444
2.7.5.7.5.1	Niedokrwistość.....	444
2.7.5.7.5.1.1	Leczenie erytropoetyną.....	449
2.7.5.7.5.1.2	Transfuzja krwi	451
2.7.5.7.5.2	Neutropenia	452
2.7.5.7.5.3	Trombocytopenia	458

2.7.5.7.6	Zaburzenia psychiatryczne	461
2.7.5.7.6.1	Bezsenność	461
2.7.5.7.6.2	Depresja	463
2.7.5.7.7	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	464
2.7.5.7.7.1	Kaszel.....	464
2.7.5.7.7.2	Duszności.....	464
2.7.5.7.8	Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej.....	465
2.7.5.7.8.1	Ból stawów	465
2.7.5.7.8.2	Ból mięśni	467
2.7.5.7.9	Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe	468
2.7.5.7.9.1	Zaburzenia smaku	468
2.7.5.7.9.2	Zmniejszenie łaknienia	470
2.7.5.8	Zgony	471
2.8	Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej ze szczególnym uwzględnieniem populacji refundacyjnej	473
2.9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Incivo®	479
2.10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Victrelis®	482
2.11	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa telaprewiru i boceprewiru na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	486
2.12	Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej	489
2.13	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	

2.14	Badania w toku.....	522
2.14.1	Telaprewir.....	522
2.14.2	Boceprewir	525
2.15	Ocena wiarygodności zewnętrznej.....	530
2.16	Wyniki.....	532
2.17	Dyskusja.....	559
2.18	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	565
2.19	Wnioski końcowe	568
3	Piśmiennictwo	569
4	Załączniki.....	578
4.1	Pegylowany interferon	579
4.1.1	Opis metodyki włączonych badań – badania RCT	579
4.1.2	Charakterystyka ocenianej populacji	585
4.1.3	Opis interwencji.....	590
4.1.4	Skuteczność kliniczna – badania RCT.....	593
4.1.4.1	Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR).....	593
4.1.5	Bezpieczeństwo – badania RCT	596
4.1.5.1	Zgony	596
4.1.5.2	Zakończenie leczenia z jakiegokolwiek powodu	597
4.1.5.3	Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych.....	598
4.1.5.4	Poważne działania niepożądane	600
4.1.5.5	Poważne działania niepożądane związane z leczeniem	600
4.1.5.6	Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej.....	601
4.1.5.6.1	Świąd	601
4.1.5.6.2	Wysypka	601
4.1.5.7	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	602
4.1.5.7.1	Nudności.....	602
4.1.5.7.2	Zaburzenia układu krwiotwórczego i limfotwórczego	603
4.1.5.7.3	Niedokrwistość.....	604
4.1.5.7.3.1	Niedokrwistość w zależności od stężenia hemoglobiny	604
4.1.5.7.4	Neutropenia	605
4.2	Opis komparatora – Victrelis® (boceprewir)	607

4.2.1	Zagadnienia rejestracyjne	607
4.2.2	Grupa farmakoterapeutyczna	607
4.2.3	Kod ATC	607
4.2.4	Dostępne preparaty	607
4.2.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	607
4.2.6	Wskazania.....	612
4.2.7	Dawkowanie i sposób podawania	612
4.2.8	Przeciwwskazania	615
4.2.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	616
4.2.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	619
4.2.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	620
4.2.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	625
4.2.13	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	625
4.2.14	Obecne reguły refundacji dotyczące leku Victrelis®	625
4.3	Opis komparatora – Pegasys® (peginterferon alfa 2a)	626
4.3.1	Zagadnienia rejestracyjne	626
4.3.2	Grupa farmakoterapeutyczna	626
4.3.3	Kod ATC	626
4.3.4	Dostępne preparaty	626
4.3.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	626
4.3.6	Wskazania.....	629
4.3.7	Dawkowanie i sposób podawania	629
4.3.8	Przeciwwskazania	636
4.3.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	637
4.3.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	643
4.3.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	644
4.3.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	646
4.4	Opis komparatora – PegIntron® (peginterferon alfa-2b).....	647
4.4.1	Zagadnienia rejestracyjne	647
4.4.2	Grupa farmakoterapeutyczna	647
4.4.3	Kod ATC	647
4.4.4	Dostępne preparaty	647
4.4.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	648
4.4.6	Wskazania.....	651

4.4.7	Dawkowanie i sposób podawania	651
4.4.8	Przeciwwskazania	658
4.4.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	659
4.4.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	665
4.4.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	666
4.4.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	668
4.5	Opis komparatora – Rebetol® (rybawiryna).....	669
4.5.1	Zagadnienia rejestracyjne	669
4.5.2	Grupa farmakoterapeutyczna	669
4.5.3	Kod ATC	669
4.5.4	Dostępne preparaty	669
4.5.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	669
4.5.6	Wskazania.....	672
4.5.7	Dawkowanie i sposób podawania	673
4.5.8	Przeciwwskazania	678
4.5.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	679
4.5.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	684
4.5.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	685
4.5.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	687
4.6	Szczegółowe wyniki porównania poszczególnych ramion uwzględnionych w porównaniu pośrednim	688
4.6.1	Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), model fixed.....	688
4.6.2	Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), model random	692
4.6.3	Poważne działania niepożądane	696
4.6.4	Przedwczesne zakończenie leczenia	697
4.6.5	Niedokrwistość	700
4.6.6	Ciężka niedokrwistość	704
4.6.7	Biegunka	707
4.6.8	Świąd	711
4.6.9	Nudności.....	713
4.6.10	Wysypka	717
4.6.11	Zgon	720
4.7	Opis skal uwzględnionych w raporcie	722

4.7.1	ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)	722
4.7.2	Opis skal histopatologicznej oceny zmian w przebiegu WZW C	722
4.7.2.1	Skala METAVIR.....	722
4.7.2.2	Skala Scheuer'a.....	723
4.7.2.3	Skala Ishaka	723
4.8	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	725
4.8.1	Badania oceniające efektywność kliniczną telaprewiru	725
4.8.2	Badania oceniające efektywność kliniczną boceprewiru	726
4.8.3	Badania oceniające efektywność kliniczną dwóch rodzajów interferonów.....	726
4.8.4	Badania wtórne oceniające efektywność kliniczną telaprewiru lub boceprewiru.....	727
4.9	Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych na podstawie oceny pełnych tekstów i przyczyny wykluczeni – wyszukiwanie 23 listopada 2011 r.....	728
4.10	Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych na podstawie oceny pełnych tekstów i przyczyny wykluczeni – aktualizacja wyszukiwania 29 lutego 2012 r.	731
4.11	Publikacje wykluczone z analizy badań wtórnych na podstawie oceny pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń – wyszukiwanie 23 listopada 2011 r.	732
4.12	Publikacje wykluczone z analizy badań wtórnych na podstawie oceny pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń – aktualizacja wyszukiwania 29 lutego 2012 r.	733
4.13	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend użytych w strategii wyszukiwania – wyszukiwanie 23 listopada 2011 r.....	734
4.14	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej.....	739
4.14.1	Telaprewir.....	739
4.14.2	Boceprewir	769
4.14.3	Interferon	776
4.15	Wkład autorów w opracowanie raportu	790
4.16	Spis tabel	792
4.17	Spis wykresów	806

Wykaz skrótów

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
AEs	działania niepożądane (z ang. <i>adverse events</i>)
AFP	α-fetoproteina
ALT	aminotransferazy alaninowej (z ang. <i>alanine transaminase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AUC	pole powierzchni pod krzywą (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
bd.	brak danych
bDNA	rozgałęzione DNA (z ang. <i>branched DNA</i>)
BMI	wskaźnika masy ciała (z ang. <i>body-mass index</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
DCF	schemat leczenia: doksorubicyna, cisplatyna, fluorouracyl
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DRESS	<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>
DRESS	osutka polekowa z eozynofilią i objawami ustrojowymi (z ang. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>)
DVR	późna odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>delayed viral response</i>)
EASL	<i>European Association for the Study of Liver</i>
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECDC	<i>European Center of Disease Control</i>
ELISA	test immunoenzymatyczny (z ang. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
eVR	poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>extended rapid virologic response</i>)
ETR	odpowiedź na końcu terapii (z ang. <i>end of treatment response</i>)
EVR	wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR, z ang. <i>early viral response</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GGN	górną granicę normy
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>hepatitis B virus</i>)
HCC	rak wątrobowokomórkowy (z ang. <i>hepatic cell carcinoma</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HR	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)

IFN	interferon
IFN+R	placebo + peg-IFN + RBV
ITPA	trifosfataza inozynowa (z ang. <i>inosine triphosphatase</i>)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i>)
iv.	dożylnie (z ang. <i>intravenous</i>)
IVRS	interaktywny system głosowy (z ang. <i>interactive voice-response system</i>)
M	marskość wątroby
MCMC	metodą łańcuchów Markova Monte Carlo
mITT	zmodyfikowana populacja ITT
MTC	metaanaliza sieciowa (z ang. <i>mixed treatment comparison</i>)
nd.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny
NNH	liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>number needed to treat</i>)
NS	nieistotne statystycznie
Nz	nieznany
p.o.	doustnie (z łac. <i>per os</i>)
Pbo	placebo
peg	pegylowany
pEVR	częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR, z ang. <i>partial early viral response</i>)
PICO	z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RB	korzyść względna (z ang. <i>relative benefit</i>)
RBV	rybawiryna
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RGT	schemat leczenia zależny od odpowiedzi wirusologicznej (z ang. <i>response-guided therapy</i>)
RNA	kwas rybonukleinowy (z ang. <i>ribonucleic acid</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>relative risk</i>)
RT-PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy przy użyciu odwrotnej transkryptazy (z ang. <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>)
RVR	szybka odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>Rapid Virologic Response</i>)
SAEs	poważne działania niepożądane (z ang. <i>serious adverse events</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
SJS	zespół Steven Johnsona (z ang. <i>Steven-Johnson Syndrome</i>)
STAT-C	leki wybiórczo działające na białka kluczowe dla replikacji HCV (z ang. <i>specifically targeted antiviral therapy for hepatitis C</i>)

SVR	trwała odpowiedź wirusologiczna (z ang. <i>sustained virological response</i>)
T	telaprewir
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	badanie ultrasonograficzne
WHO	<i>World Health Organisation</i>
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>weighted mean difference</i>)
WZW C	wirusowe zapalenie wątroby typu C
ZBM	brak lub minimalne włóknienie
ZP	włóknienie przęsłowe
ZW	włóknienie wrotne

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa telaprewiru (Incivo) w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną w leczeniu genotypu 1 przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), którzy nie byli wcześniej leczeni i spełniają kryteria kliniczne określone w uzgodnionym programie lekowym, w odniesieniu do leczenia standardowego i boceprewiru.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions)*.

[Redacted text block]

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny telaprewiru i boceprewiru (dru-gi z zarejestrowanych inhibitorów proteazy HCV). Do analizy skuteczności klinicznej włączano wiarygodne badania kliniczne z randomizacją oceniające inhibitory proteazy w porównaniu do leczenia standardowego. Celem dodatkowej oceny włączano badania bez randomizacji, bez względu na obecność grupy kontrolnej. Analizę efektywności praktycznej oparto na przeglądzie badań pragmatycznych i rejestrów chorych.

[Redacted text block]

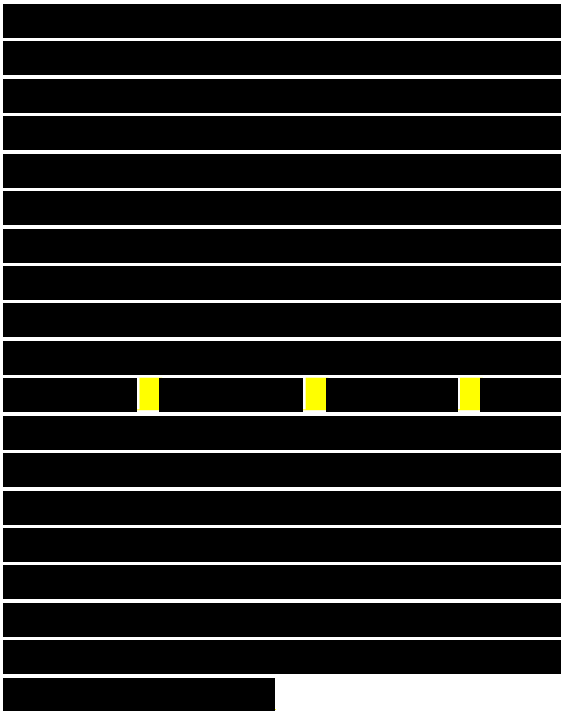
Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Szerszą ocenę bezpieczeństwa oparto na badaniach obserwacyjnych.

Wyniki

W wyniku przeglądu baz informacji medycznych odnaleziono 5 przeglądów systematycznych dotyczących telaprewiru (*Dang 2011, Fowell 2010, Gentile 2010, Klibanov 2011 i Smith 2011*), w dwóch opracowaniach wtórnych oceniono zarówno telaprewir, jak i boceprewir (*Lange 2010 i Tungol 2011*), a jeden przegląd dotyczył tylko boceprewiru (*Foote 2011*). W wyniku aktualizacji wyszukiwania włączono dwa dodatkowe przeglądy systematyczne – *Cooper 2012 i Klibanov*

2012. Badania pierwotne uwzględnione w przeglądach potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie oraz wnioskowanie na temat efektywności ocenianych schematów leczenia na podstawie przeprowadzonych analiz.

Poniżej zebrano wyniki dla populacji refundacyjnej, uwzględniając kryteria włączenia do programu lekowego oraz schemat leczenia zbliżony do



Populacja refundacyjna

Dla terapii zawierającej telaprewir, za najbardziej zgodny z zalecanym schemat leczenia uznano RGT (z ang. *response guided therapy*) T12PR24/48 w badaniu *ADVANCE*, choć był on całkowicie zgodny tylko dla podgrupy chorych, u których nie stwierdzono marskości wątroby. Natomiast w przypadku boceprewiru – jako najbardziej zgodny z zalecanym schematem wybrano ten zastosowany w grupie otrzymującej terapię RGT z badania *SPRINT-2* (PR4/PRB24), ale (z uwagi na różnice w zalecanej terapii RGT, a terapii RGT wykorzystanej w badaniu) schemat ten był zgodny tylko dla chorych z niewykrywalnym RNA HCV w tygodniach od 8. do 24., również bez marskości wątroby (wyniki dla takiej podgrupy nie były jednak dostępne). Ponadto, za w pełni zgodne z zalecanym schematem leczenia uznano grupy PR4/PRB44 badań *SPRINT-1*

oraz *SPRINT-2* w podgrupie chorych z marskością wątroby.

W populacji ogólnej prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR, z ang. *sustained virologic response*) w grupie stosującej telaprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną w porównaniu do leczenia standardowego jest znamienne wyższe: RB = 1,71 (95% CI: 1,50; 1,95), NNT = 4 (95% CI: 3; 5); $p < 0,001$. Wnioskowanie na podstawie wyników uzyskanych dla podgrup zgodnych z populacją refundacyjną potwierdza i wzmacnia te wnioski: u chorych z włóknieniem wątroby ≥ 2 wg Scheuera RB = 1,66 (95% CI: 1,40; 2,00); NNT = 4 (95% CI: 3; 6), a u chorych z genotypem IL28B TT – RB = 3,15 (95% CI: 1,59; 6,82); NNT = 3 (95% CI: 2; 5). Podobne zależności obserwowano w przypadku analizy w podgrupach z genotypem IL28B dla oceny eRVR (RB = 24,73 [95% CI: 2,81; 241,31]; NNT = 3 [95% CI: 2; 4]) oraz RVR (RB = 31,8 [95% CI: 3,69; 307,70]; NNT = 2 [95% CI: 2; 3]), które potwierdzały wynik analizy w obrębie całej populacji, odpowiednio RB = 7,27 (95% CI: 5,11; 10,44), NNT = 2 (95% CI: 2; 3) i RB = 7,20 (95% CI: 5,22; 10,01), NNT = 2 (95% CI: 2; 2).

W przypadku boceprewiru prawdopodobieństwo uzyskania SVR w populacji ogólnej otrzymującej schemat najbardziej zgodny z zalecanym (PR4/PRB24 – RGT, badanie *SPRINT-2*) była znamienne większe niż w grupie kontrolnej: RB = 1,68 (95% CI: 1,44; 1,96), $p < 0,001$, NNT = 4 (95% CI: 4; 6). W podgrupie chorych z genotypem IL28B TT obserwowano także wynik istotny statystycznie – RB = 2,03 (95% CI: 1,15; 3,75), NNT = 4 (95% CI: 3; 17). Natomiast w podgrupie wyróżnionej na podstawie oceny zwłóknienia wątroby (wg Scheuera) wynik nie był istotny statystycznie, RB = 1,10 (95% CI: 0,59; 2,16), należy jednak zaznaczyć, że na podstawie dostępnych danych nie była możliwa ocena w podgrupie ze zwłóknieniem w stopniu 2 lub wyższym, ale tylko w dla chorych z bardziej zaawansowanym zwłóknieniem (≥ 3), a takich chorych było niewiele w analizowanej populacji (7% [24/363] w grupie kontrolnej i 9% [34/368] w grupie z boceprewirem), co mogło wpłynąć na utratę mocy statystycznej.

U chorych z marskością wątroby otrzymujących schemat leczenia w pełni zgodny z zalecanym (PR4/PRB44, populacja rejestracyjna) wyniki oceny SVR nie były znamienne statystycznie (porównanie z kontrolą): RB = 2,00 (95% CI: 0,52; 8,08) w badaniu *SPRINT-1* oraz RB = 0,90 (95% CI: 0,44; 2,01) w *SPRINT-2*. Należy jednak zaznaczyć, że w obu badaniach populacja chorych z marskością wątroby nie była liczna, co mogło wpłynąć na oszacowanie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Dla pozostałych punktów końcowych nie udało się odnaleźć danych dla podgrup odpowiadających populacji refundacyjnej.

Telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia

Do analizy efektywności klinicznej telaprewiru, skojarzonego z peginterferonem alfa i rybawiryną, w porównaniu do terapii standardowej, włączono 4 próby z randomizacją, z czego 3 były wysokiej jakości z podwójnym zaślepieniem: *PROVE1* (McHutchinson 2009), *PROVE2* (Hézode 2009), *ADVANCE* (Jacobson 2011), natomiast badanie *Kumada 2011* przeprowadzono bez zaślepienia w populacji japońskiej. Telaprewir stosowano w różnych schematach, *ADVANCE*: T12PR24/48 (telaprewir 12 tygodni, następnie terapia dwulekowa do 24. lub 48. tygodnia w zależności od odpowiedzi [RGT], schemat zarejestrowany), T8Pbo4PR24/48 (telaprewir 8 tygodni, następnie terapia dwulekowa do 24. lub 48. tygodnia w zależności od odpowiedzi); *Kumada 2011*: T12P2bR24 (telaprewir 12 tygodni, terapia dwulekowa do 24 tygodnia); *PROVE1* i *PROVE2*: T12PR12 (terapia trójlekowa przez 12 tygodni), T12PR24 (telaprewir 12 tygodni, terapia dwulekowa do 24. tygodnia); *PROVE1*: T12PR48 (telaprewir 12 tygodni, terapia dwulekowa do 48. tygodnia) oraz *PROVE2*: T12P12 (telaprewir i peginterferon 12 tygodni, bez rybawiryny) i porównywano ze standardową terapią (placebo podawane z peginterferonem α -2a i RBV [*PROVE1*, *PROVE2*, *ADVANCE*], bądź skojarzenie peginterferonu α -2b i rybawiryny [*Kumada 2011*]).

Skuteczność kliniczna

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR, z ang. *sustained virologic response*). Głównym punktem

końcowym włączonych badań był odsetek chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną, czyli brak obecności RNA HCV po 24 tygodniach od zakończenia leczenia. W przypadku zastosowania schematu leczenia telaprewirem zależnego od odpowiedzi wirusologicznej (schemat RGT) w grupie T12PR24/48 badania *ADVANCE*, chorzy znamienne, blisko 2-krotnie częściej uzyskiwali SVR niż w przypadku zastosowania standardowej terapii dwulekowej (75% vs 44%): RB = 1,71 (95% CI: 1,50; 1,95), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,001$. Wyniki pozostałych badań potwierdzały te obserwacje – zarówno w badaniu *PROVE1*, jak również w próbach *PROVE2* i *Kumada 2011* w przypadku grup, gdzie telaprewir podawano w schemacie trójlekowym przez 12 tygodni, a następnie kontynuowano terapię dwulekową do 24. lub 48. tygodnia, chorzy uzyskiwali istotnie częściej SVR w porównaniu do kontroli: 61% oraz 67% vs 41% dla grup T12PR24 oraz T12PR48 vs Pbo12PR48 w badaniu *PROVE1* ($p = 0,02$ oraz $p = 0,002$, odpowiednio), a także 69% vs 46% w badaniu *PROVE2* (T12PR24 vs Pbo12PR48, $p = 0,004$) oraz 73,0% vs 49,2% w badaniu *Kumada 2011* (T12P2bR24 vs P2bR48, $p = 0,002$). Metaanaliza danych z badań *PROVE1* oraz *PROVE2* umocniła te wyniki, wskazując na znamienne wyższe prawdopodobieństwo uzyskania SVR w przypadku telaprewiru podawanego w schemacie T12PR24: RB = 1,48 (95% CI: 1,20; 1,83), NNT = 5 (95% CI: 4; 10), $p < 0,0001$, wnioskowanie to nie uległo zmianie po uwzględnieniu badania *Kumada 2011*, gdzie stosowano w schemacie trójlekowym inny niż w pozostałych badaniach pegylowany interferon (α -2b): RB = 1,48 (95% CI: 1,26; 1,75), NNT = 5 (95% CI: 4; 8). Natomiast w grupach, gdzie w schematach z telaprewirem skrócono leczenie terapią dwulekową do 12 tygodni, bądź nie zastosowano rybawiryny, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią opartą na telaprewirze, a leczeniem kontrolnym.

Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR, z ang. *rapid virologic response*). Telaprewir w schemacie RGT (badanie *ADVANCE*) znamienne zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania RVR u leczonych nim chorych, w porównaniu do grupy otrzymującej standardową terapię dwulekową (68% vs 9%): RB = 7,20 (95% CI: 5,22; 10,01); NNT = 2 (95% CI: 2; 2). Częstość występowania RVR była znamienne

większa w grupie chorych przyjmujących również inne schematy telaprewiru skojarzonego z peginterferonem i rybawiryną w porównaniu do pacjentów, którzy leczeni byli wyłącznie standardową terapią: T12PR24 oraz T12PR48 (81% dla obu tych grup vs 11% w kontroli) w badaniu *PROVE1*, T12PR24 (69% vs 13% w kontroli) w badaniu *PROVE2* oraz schemat T12P2bR24 (84,0% vs 4,8% w kontroli) w badaniu *Kumada 2011* – wyniki te potwierdziły metaanalizy danych: RB = 6,20 (95% CI: 4,02; 9,55); NNT = 2 (95% CI: 2; 2) dla badań *PROVE1* oraz *PROVE2* (grupa T12PR48) oraz RB = 8,18 (95% CI: 5,38; 12,45); NNT = 2 (95% CI: 2; 2) w przypadku uwzględnienia próby *Kumada 2011*.

Poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna (eRVR). W badaniu *ADVANCE* prawdopodobieństwo uzyskania poszerzonej szybkiej odpowiedzi wirusologicznej było około 7-krotnie większe w grupie T12PR24/48, zgodnej z zalecanym schematem leczenia, niż w grupie chorych leczonych tylko peginterferonem i rybawiryną – 58% vs 8%, co było znamienne różnicą: RB = 7,27 (95% CI: 5,11; 10,44); NNT = 2 (95% CI: 2; 3). Skrócenie okresu podawania telaprewiru do 8 tygodni w schemacie T8Pbo4PR24/48 dało podobne wyniki: 57% vs 8%, RB = 7,08 (95% CI: 4,97; 10,17); NNT = 3 (95% CI: 2; 3).

Niewykrywalne stężenie RNA HCV w określonych punktach czasowych. Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz danych z badań *PROVE1* i *PROVE2* można stwierdzić, że po 12 tygodniach leczenia prawdopodobieństwo uzyskania niewykrywalnego RNA HCV było znamienne większe w grupie chorych otrzymujących telaprewir w porównaniu do pacjentów leczonych standardową terapią (RB = [1,61 [95% CI: 1,31; 1,97], NNT = 4 [95% CI: 3; 7]) – po 24 tygodniach leczenia obserwowane różnice utraciły istotność, RB = 1,10 (95% CI: 0,92; 1,31). Z kolei informacje z badania *PROVE1* wskazują, że w 48. tygodniu znamienne większy odsetek chorych uzyskujących niewykrywalne stężenie RNA HCV odnotowano w grupie otrzymującej telaprewir, niż w grupie leczonej terapią nie zawierającą tego leku (65% vs 47%): RB = 1,38 (95% CI: 1,04; 1,87), NNT = 6 (95% CI: 4; 47).

W badaniu *ADVANCE*, po 72. tygodniach leczenia, w grupie o schemacie leczenia zgodnym z zaleca-

nym, T12PR24/48, znamienne większy odsetek chorych uzyskiwał niewykrywalną wiramię niż w przypadku standardowej terapii dwulekowej: 73% vs 44%, RB = 1,67 (95% CI: 1,46; 1,91); NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,001$. Podobne wyniki odnotowano w drugiej grupie badania, ze skróconym okresem podawania telaprewiru T8Pbo4PR24/48: 67% vs 44% w kontroli, $p < 0,001$.

Odpowiedź wirusologiczna na koniec terapii (ETR, z ang. *end of treatment response*). Ten punkt końcowy znacznie częściej osiągał chory otrzymujący telaprewir w schemacie zgodnym z zalecanym, T12PR24/48 (badanie *ADVANCE*), w porównaniu do kontroli: 87% vs 63%, RB = 1,36 (95% CI: 1,25; 1,49), NNT = 5 (95% CI: 4; 6). Obserwacje te potwierdziły również wyniki badania *PROVE2*, gdzie zarówno w grupie T12PR24 (70%), jak i w grupie T12PR12 (80%) znamienne większy odsetek chorych uzyskał ETR w porównaniu do standardowej terapii dwulekowej (55%): odpowiednio RB = 1,28 (95% CI: 1,01; 1,65), NNT = 7 (95% CI: 4; 170); RB = 1,47 (95% CI: 1,18; 1,86), NNT = 4 (95% CI: 3; 9). W grupie tego badania, gdzie nie zastosowano rybawiryny w schemacie z telaprewirem, różnice wobec kontroli nie były znamienne statystycznie.

Przełom wirusologiczny. Dane z badania *PROVE2* wskazują, że częstość występowania przełomu wirusologicznego nie różniła się istotnie między schematem T12PR24 i T12PR12, a terapią standardową, była natomiast znamienne wyższa w grupie chorych leczonych skojarzeniem telaprewiru z peg-IFN bez rybawiryny (T12P12) w odniesieniu do skojarzenia peg-IFN i rybawiryny – odpowiednio RR = 4,05 (95% CI: 0,62; 26,66), RR = 1,00 (95% CI: 0,11; 9,48) i RR = 19,97 (95% CI: 3,56; 116,10), NNH = 5 (95% CI: 3; 8).

Nawrót wirerii. W przypadku grupy zgodnej z zalecanym dawkowaniem telaprewiru, T12PR24/48 (badanie *ADVANCE*) odnotowano, że terapia oparta na telaprewirze charakteryzuje się znamienne mniejszą częstością nawrotów wirerii niż stosowanie standardowej terapii peg-IFN i rybawiryną – 9% vs 28%, RR = 0,31 (95% CI: 0,20; 0,46), NNT = 5 (95% CI: 3; 16). Podobne wyniki odnotowano dla schematu T12PR48 badania *PROVE1*, 6% vs 23% wobec kontroli, RR = 0,26 (95% CI: 0,08; 0,83), NNT = 6 (95% CI: 3; 39). Z kolei metaanaliza danych

z badań *PROVE1* oraz *PROVE2* dla porównania T12PR24 vs Pbo12PR48 nie wykazała istotnych różnic w ocenie tego punktu końcowego (RR = 0,33 [95% CI: 0,06; 1,89], $p = 0,2117$) – podobne wyniki odnotowano także w próbie *Kumada 2011*, $p = 0,4272$.

Niepowodzenie wirusologiczne. W badaniu *ADVANCE* częstość występowania niepowodzenia wirusologicznego była istotnie mniejsza w grupie chorych przyjmujących telaprewir w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną w schemacie zgodnym z zalecanym (T12PR24/48) w porównaniu do terapii dwulekowej, 8% vs 32%, RR = 0,25 (95% CI: 0,17; 0,36), NNT = 5 (95% CI: 4; 6). Skrócenie okresu stosowania telaprewiru w schemacie T8Pbo4PR24/48 w porównaniu do pacjentów stosujących terapię standardową dało podobne wyniki – 13% vs 32%, RR = 0,40 (95% CI: 0,30; 0,54), NNT = 6 (95% CI: 4; 8).

Bezpieczeństwo

Poważne działania niepożądane. Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych uzyskane w wyniku metaanalizy nie różniło się znamienne w grupach chorych stosujących schemat leczenia zawierający telaprewir i pacjentów przyjmujących terapię standardową – RR = 1,43 (95% CI: 0,95; 2,14), $p = 0,0866$.

Działania niepożądane ogółem. Ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych ogółem, uzyskane w wyniku metaanalizy wyniosło 1,01 (95% CI: 1,00; 1,03), $p = 0,0886$, co wskazuje na brak istotnych różnic w ocenie tego punktu końcowego między telaprewirem a kontrolą.

Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych. Ryzyko przedwczesnego zakończenia terapii z powodu działań niepożądanych uzyskane w metaanalizie odnalezionych badań (*ADVANCE*, *PROVE1*, *PROVE2* oraz *Kumada 2011*) było podobne w przypadku schematu oparтого na telaprewirze oraz schematu dwulekowego: RR = 1,34 (95% CI: 0,98; 1,82), $p = 0,0653$.

Zgony. Obliczone na podstawie danych z próby *ADVANCE* ryzyko względne pomiędzy grupami z telaprewirem a kontrolą nie wskazują, aby prawdopodobieństwo zgonu zależało od przyjętej tera-

pii (wyniki nie były istotne statystycznie) – dla grupy T12PR24/48 i T8Pbo4PR24/48 w odniesieniu do kontroli RR wyniosły odpowiednio 1,99 (95% CI: 0,26; 15,14) i 0,99 (95% CI: 0,10; 9,48).

Poszczególne działania niepożądane. W wyniku przeprowadzonych metaanaliz bądź obliczeń na podstawie danych z pojedynczych badań wykazano, że działaniami niepożądanymi występującymi istotnie częściej wśród pacjentów przyjmujących telaprewir w porównaniu do terapii standardowej były: świąd (RR = 1,44 [95% CI: 1,25; 1,66]), wysypka (RR = 1,43 [95% CI: 1,25; 1,65]), nudności (RR = 1,45 [95% CI: 1,25; 1,68]), wymioty (RR = 1,63 [95% CI: 1,21; 2,20]), żylaki odbytu (RR = 4,09 [95% CI: 2,28; 7,35]), świąd całego ciała (RR = 16,14 [95% CI: 1,67; 161,10] dla T12PR24, RR = 27,54 [95% CI: 2,92; 269,65] dla T12PR48 i RR = 30,20 [95% CI: 2,92; 315,22] dla T12PR12 w badaniu *PROVE1*), wysypka polekowa (RR = 9,25 [95% CI: 2,63; 34,29]), niedokrwistość (RR = 1,43 [95% CI: 1,08; 1,90]), dyskomfort w okolicy odbytu (RR = 3,52 [95% CI: 1,96; 6,36] dla T12PR24/48 i RR = 2,29 [95% CI: 1,23; 4,28] dla T8Pbo4PR24/48 w badaniu *ADVANCE*), trombocytopenia (RR = 1,76 [95% CI: 1,27; 2,55]) oraz choroby oczu (RR = 1,35 [95% CI: 1,01; 1,79]). Zaobserwowano także, że podawanie chorym telaprewiru w skojarzeniu ze standardową terapią zmniejszyło prawdopodobieństwo niektórych działań niepożądanych w porównaniu do kontroli – do działań takich należały: rumień (RR = 0,35 [95% CI: 0,16; 0,75]), neutropenia (RR = 0,74 [95% CI: 0,56; 0,98]), kaszel (RR = 0,76 [95% CI: 0,61; 0,96]), zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (RR = 0,62 [95% CI: 0,43; 0,89] dla T12PR24 i RR = 0,64 [95% CI: 0,44; 0,91] dla T12PR12 w badaniu *PROVE2*)), ból mięśni (RR = 0,68 [95% CI: 0,53; 0,87]), ból pleców (RR = 0,68 [95% CI: 0,49; 0,94]), zaburzenia metaboliczne i żywieniowe (RR = 0,51 [95% CI: 0,25; 0,99]), zakażenia (RR = 0,75 [95% CI: 0,61; 0,93]) i ból (RR = 0,38 [95% CI: 0,16; 0,89]).

W przypadku oceny działań niepożądanych ze względu na stopień ciężkości, istotne statystycznie różnice w częstości występowania działań niepożądanych o przynajmniej 3. stopniu ciężkości stwierdzono w przypadku zaburzeń skórnych (RR = 15,18 [95% CI: 1,55; 152,46] oraz RR = 15,00 [95% CI: 1,54; 150,62], T12PR24 oraz T12PR12 vs standar-

dowa terapia dwulekowa, badanie *PROVE2*), wysypka (RR = 6,07 [95% CI: 2,47; 14,87], wynik metaanalizy) oraz niedokrwistość (RR = 4,51 [95% CI: 2,27; 8,93], wynik metaanalizy).

W pozostałych obserwowanych działaniach niepożądanych nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w ryzyku ich wystąpienia w porównaniu do grupy kontrolnej bez telaprewiru.

Parametry określonych substancji w osoczu lub krwi. Na podstawie informacji z badania *Kumada 2011* można wnioskować, że ryzyko wystąpienia zwiększonego stężenia kwasu moczowego w osoczu, zwiększonego stężenia kwasu moczowego we krwi oraz zwiększonego stężenia kreatyniny w osoczu jest 6,5; 5 i prawie 33 razy większe w grupie pacjentów leczonych schematem T12PR24 niż w grupie chorych przyjmujących standardową terapię – odpowiednio ryzyko względne wyniosło RR = 6,50 (95% CI: 2,93; 15,23), RR = 5,00 (95% CI: 1,38; 19,00) i RR = 32,63 (95% CI: 3,56; 315,21) i są to wartości znamienne statystycznie.

W badaniu *PROVE1* normalną aktywność ALT obserwowano wyjściowo u 25% chorych z grup otrzymujących telaprewir, oraz u 20% chorych w grupie kontrolnej. Na końcu okresu leczenia, 76% chorych z grupy telaprewiru, oraz 75% chorych z grupy kontrolnej uzyskało normalizację aktywności ALT.

Telaprewir w różnych schematach leczenia

Do analizy efektywności klinicznej telaprewiru stosowanego w różnych schematach włączono 2 próby z randomizacją: *ILLUMINATE* (*Sherman 2011*) i *C208* (*Marcellin 2011*). W pierwszej z nich oceniano zasadność skrócenia podawania terapii dwulekowej do 24 tygodni (RGT), zamiast kontynuacji do 48. tygodnia, u chorych wykazujących eRVR, analizując grupy T12PR24 i T12PR48. W drugiej porównywano schematy RGT w zależności od rodzaju peginterferonu oraz odstępu między dawkami telaprewiru (2 lub 3 razy dziennie): T_{8h}12P_{2a}R24/48, T_{12h}12P_{2a}R24/48, T_{8h}12P_{2b}R24/48 i T_{12h}12P_{2b}R24/48.

Skuteczność kliniczna

Porównanie dwóch schematów leczenia telaprewirem z różnym czasem zakończenia terapii (T12PR24 vs T12PR48) u chorych z eRVR – ILLUMINATE. Częstość występowania RVR i eRVR była wysoka i wyniosła odpowiednio 72% i 65%. Odsetki chorych uzyskujących SVR były podobne w grupie T12PR24 oraz T12PR48 – odpowiednio 92% oraz 88%. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego nie różniło się między nimi: RB = 1,05 (95% CI: 0,98; 1,14). Nie stwierdzono różnic w prawdopodobieństwie uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV zarówno na końcu leczenia, jak również po 72 tygodniach leczenia w grupach otrzymujących schemat leczenia trwający do 24 lub 48 tygodni – odpowiednio RB = 1,02 (95% CI: 0,92; 1,07) i RB = 1,00 (95% CI: 0,91; 1,09). W całej populacji ocenianych chorych, odsetek pacjentów z niewykrywalnym RNA HCV wyniósł 87% i 70% odpowiednio na końcu leczenia i po 72 tygodniach od jego rozpoczęcia. Częstość występowania nawrotu wiremii nie była znamienne różna między chorymi leczonymi schematem skojarzenia telaprewiru z peginterferonem i rybawiryną do 24 tygodni lub do 48 tygodni – RR = 2,18 (95% CI: 0,73; 6,57). W całej analizowanej grupie chorych odsetek pacjentów z nawrotem choroby wyniósł 8%. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (T12PR24 vs T12PR 48) w ocenie niepowodzeń wirusologicznych – RR = 0,59 (95% ci: 0,16; 2,19), p = 0,22. Odsetek chorych z tym punktem końcowym w całej ocenianej populacji wyniósł 8%.

Porównanie dwóch schematów leczenia telaprewirem z różnym odstępem między dawkami oraz różnym rodzajem użytego peginterferonu – C208. Nie wykazano, by rodzaj zastosowanego peginterferonu wpływał na prawdopodobieństwo uzyskania SVR: obliczona korzyść względna dla tego porównania wyniosła 1,05 (95% CI: 0,85; 1,31) dla schematu dawkowania co 8 godzin, oraz 1,01 (95% CI: 0,80; 1,26) dla schematu dawkowania co 12 godzin i wyniki te nie były znamienne statystycznie. Podobnie, nie wykazano znamienych statystycznie różnic w przypadku różnej częstości podawania telaprewiru – RB = 1,03 (95% CI: 0,84; 1,28) w grupie otrzymującej peginterferon α-2a, oraz RB = 0,99 (95% CI: 0,79; 1,24) u chorych z interferonem α-2b. Również połączone wyniki dla obu grup wyróżnionych z uwagi na częstość podawania tela-

prewiru wskazują, że prawdopodobieństwo uzyskania SVR w przypadku zastosowania peginterferonu α -2a lub α -2b było podobne: RB = 1,03 (95% CI: 0,89; 1,19). Ogólnie SVR uzyskało 95,3% chorych. Dowiedzono, że zarówno w grupach chorych otrzymujących terapię z pegylovanym interferonem α -2a lub pegylovanym interferonem α -2b, jak i w grupach, gdzie telaprewir podawano trzy razy dziennie lub dwa razy dziennie prawdopodobieństwo osiągnięcia RVR jest podobne – odpowiednio dla schematu dawkowania co 8 godzin RB = 1,16 (95% CI: 0,89; 1,53) i co 12 godzin RB = 1,24 (95% CI: 0,95; 1,66), a dla schematu z peginterferonem α -2a RB = 0,97 (95% CI: 0,77; 1,22) i z peginterferonem α -2b RB = 1,04 (95% CI: 0,76; 1,42). Obliczenia na podstawie łącznych wyników dla obu grup wyróżnionych z uwagi na częstość podawania telaprewiru dowodzą braku wpływu rodzaju peginterferonu na wynik leczenia, choć obserwowany rezultat zbliżał się do granicy istotności statystycznej: RB = 1,20 (95% CI: 0,998; 1,454). W obu analizowanych porównaniach (peginterferon α -2a vs α -2b i telaprewir podawany co 8 godzin vs co 12 godzin) nie stwierdzono znamienych różnic w prawdopodobieństwie uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV w poszczególnych punktach czasowych analizowanych w badaniu (w 12., 20., 24. tygodniu leczenia i na końcu terapii). Podobne wnioski otrzymano dla danych łącznych z grup różnego dawkowania telaprewiru – nie stwierdzono by rodzaj zastosowanego peginterferonu wpływał na prawdopodobieństwo uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV w kolejnych tygodniach badania. Na podstawie danych z badania C208 wykazano, że ryzyko wystąpienia przełomu wirusologicznego było podobne w przypadku obu peginterferonów: w grupie dawkowania co 8 godzin RR = 0,18 (95% CI: 0,03; 1,04) i co 12 godzin RR = 0,73 (95% CI: 0,19; 2,76). Podobnie, nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy grupami gdzie telaprewir stosowano z różną częstością (co 8 lub 12 godzin) – odpowiednio dla schematu z peginterferonem α -2a RR = 0,33 (95% CI: 0,05; 2,22) i z peginterferonem α -2b RR = 1,39 (95% CI: 0,45; 4,34). Podobne wyniki uzyskano łącząc dane z obu grup otrzymujących telaprewir co 8 lub 12 godzin – RR = 0,41 (95% CI: 0,14; 1,16).

Zarówno porównanie grup z różną częstością podawania telaprewiru, jak również grup, w których

zastosowano różne rodzaje peginterferonu, nie dało znamienych rezultatów, co świadczy o podobnym ryzyku wystąpienia nawrotu wirerii w przypadku zastosowania wspomnianych schematów leczenia: dla grup z peginterferonem α -2a lub α -2b odpowiednio RR = 1,00 (95% CI: 0,24; 4,12) i RR = 1,84 (95% CI: 0,25; 13,72), a dla schematów z telaprewirem podawanym co 8 lub 12 godzin odpowiednio RR = 1,50 (95% CI: 0,32; 7,22) i RR = 2,76 (95% CI: 0,42; 18,82). Również w przypadku, gdy połączono dane dla grup z różną częstością stosowania telaprewiru w celu oceny różnic pomiędzy schematami leczenia zawierającymi peginterferon α -2a oraz α -2b, nie stwierdzono by rodzaj zastosowanego peginterferonu wpływał na ryzyko wystąpienia nawrotu wirerii: RR = 1,92 (95% CI: 0,55; 6,82).

Bezpieczeństwo

Porównanie dwóch schematów leczenia telaprewirem z różnym czasem zakończenia terapii (T12PR24 vs T12PR48) u chorych z eRVR – ILLUMINATE. Ogółem, najczęściej obserwowanymi w badaniu działaniami niepożądanymi były zmęczenie (68%), świąd (51%), nudności (47%), niedokrwistość (39%), ból głowy (38%), wysypka (37%), bezsenność (32%), biegunka (28%) oraz choroby grypopodobne (26%). W większości działania niepożądane występowały z podobną częstością w grupie T12PR24 oraz T12PR48. Znamienne statystycznie różnice odnotowano jedynie w częstości występowania poważnych działań niepożądanych ogółem, oraz częstości występowania zaburzeń psychicznych – w obu przypadkach różnice te świadczyły o lepszym profilu bezpieczeństwa w grupie T12PR24: odpowiednio RR = 0,25 (95% CI: 0,09; 0,68), NNT = 14 (95% CI: 8; 41) i RR = 0,76 (95% CI: 0,61; 0,94), NNT = 7 (95% CI: 5; 30). Istotne różnice między schematami zaobserwowano także w przypadku zakończenia leczenia zarówno bez względu na przyczynę (RR = 0,024 [95% CI: 0,004; 0,135], NNT = 4 [95% CI: 4; 6]), jak również z powodu wystąpienia działań niepożądanych (RR = 0,05 [95% CI: 0,01; 0,28], NNT = 9 [95% CI: 6; 14]), oraz z innych powodów (RR = 0,032 [95% CI: 0,003; 0,307], NNT = 11 [95% CI: 7; 17]) – ryzyko wystąpienia powyższych punktów końcowych było znamienne niższe w grupie T12PR24 w porównaniu ze schematem

T12PR48. W publikacji podano także, że jeden chory przydzielony do grupy T12PR24 zmarł w 227 dniu po otrzymaniu ostatniej dawki leczenia z powodu upadku prowadzącego do urazu głowy – zdarzenie to nie zostało uznane za związane z telaprewirem.

Porównanie dwóch schematów leczenia telaprewirem z różnym odstępem między dawkami oraz różnym rodzajem użytego peginterferonu – C208.

W większości analiz wykonanych na podstawie danych z badania C208, częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych była podobna zarówno w przypadku grup, gdzie porównywano różną częstość podawania telaprewiru (co 8 lub 12 godzin), jak również w przypadku grup gdzie porównano dwa rodzaje peg-interferonów (α -2a oraz α -2b). W przypadku porównania grup z różną częstością podawania telaprewiru (8h vs 12h) w obrębie schematu leczenia uwzględniającego peg-interferon α -2a zaobserwowano istotne różnice w ryzyku występowania zakażeń, które było około 3-krotnie większe dla schematu z telaprewirem podawanym co 8 godzin, RR = 3,20 (95% CI: 1,37; 7,84), NNT = 4 (95% CI: 3; 12). Z kolei w to samo porównanie (telaprewir co 8h vs 12h) w obrębie schematu zawierającego peginterferon α -2b wykazało, że częstość występowania nudności, wymiotów, zaburzeń metabolicznych ogólnie oraz zmniejszonego apetytu jest znamienne niższa w grupie chorych otrzymujących telaprewir co 8 godzin – odpowiednio RR = 3,20 (95% CI: 1,37; 7,84), NNT = 4 (95% CI: 3; 12); RR = 3,20 (95% CI: 1,37; 7,84), NNT = 4 (95% CI: 3; 12); RR = 3,20 (95% CI: 1,37; 7,84), NNT = 4 (95% CI: 3; 12) i RR = 3,20 (95% CI: 1,37; 7,84), NNT = 4 (95% CI: 3; 12). Kolejne istotne rezultaty dało porównanie peginterferonu α -2a oraz α -2b w ramach schematu leczenia, gdzie telaprewir podawano co 12 godzin. W tym układzie zarówno ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych, jak również zaburzeń układu nerwowego było znamienne niższe w przypadku zastosowania peginterferonu α -2a: odpowiednio RR = 0,46 (95% CI: 0,25; 0,83), NNT = 4 (95% CI: 3; 14) oraz RR = 0,61 (95% CI: 0,40; 0,88), NNT = 4 (95% CI: 3; 14). Ryzyko wystąpienia zaburzeń układu nerwowego było również istotnie mniejsze w grupie otrzymującej peginterferon α -2a w przypadku oceny obu rodzajów peginterferonów wykonanej w połączonej populacji chorych z różną częstością

podawania telaprewiru: RR = 0,69 (95% CI: 0,52; 0,90), NNT = 5 (95% CI: 3; 16). Analiza ta wykazała także znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia zaburzeń ogólnoustrojowych oraz reakcji w miejscu podania leku w grupie otrzymującej peginterferon α -2a: RR = 0,892 (95% CI: 0,784; 0,996); NNT = 10 (95% CI: 5; 299). Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych odnotowano u 8,1% chorych (13/161), głównie z powodu wysypki (4,3%, 7/161 chorych) lub niedokrwistości (2,5%, 4/161 chorych). Zmiany parametrów laboratoryjnych były zgodne z tymi wcześniej zgłaszanymi dla terapii peginterferonem i rybawiryną. Obserwowano średnie zmniejszenie stężenia hemoglobiny we wszystkich grupach do 8. tygodnia leczenia, po którym następowało jego niewielkie zwiększenie po 12. tygodniu. Ciężka niedokrwistość (stopień 3.) wystąpiła u 19 (11,8%) chorych, natomiast erytropoetynę przepisano 40 chorym (25%).

Telaprewir – badania bez randomizacji

Ocenę bezpieczeństwa stosowania telaprewiru w skojarzeniu z peginterferonem α -2a i rybawiryną przedstawiono także w badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej *Lawitz 2008*. Ponadto analizowano także działanie przeciwwirusowe telaprewiru oraz zmiany sekwencji HCV NS3.

Skuteczność kliniczna

W badaniu *Lawitz 2008* zaobserwowano, że w okresie 28 dni leczenia telaprewirem w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną, redukcję stężenia RNA HCV o co najmniej 4 \log_{10} (10000-krotnie) wykazali wszyscy chorzy (N = 12), a o co najmniej 5 \log_{10} – 10 pacjentów (83%). W czasie podawania terapii trójlekowej, u żadnego z chorych nie stwierdzono przełomu wirusologicznego. Zanik wirerii w okresie 8 dni odnotowano u 2 pacjentów, natomiast RVR stwierdzono u wszystkich chorych. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) wystąpiła u 8 chorych (67%; włączając pacjenta, który ukończył leczenie po 22 tygodniach z powodu objawów zmęczenia). W przypadku dwóch chorych podczas kontynuacji terapii dwulekowej wystąpił przełom wirusologiczny.

Bezpieczeństwo

U wszystkich chorych wystąpiły działania niepożądane. Większość odnotowanych działań niepożądanych miało łagodny przebieg. U sześciu chorych odnotowano umiarkowane działania niepożądane (choroba grypopodobna, zmęczenie, swędząca wysypka, zaparcia, ból brzucha, ostre zapalenie ucha środkowego, alergia sezonowa). Nie stwierdzono żadnych poważnych działań niepożądanych lub przypadków wcześniejszego zakończenia leczenia (jeden chory z powodu zmęczenia przerwał dodatkowe leczenie w 22. tygodniu). Najczęściej obserwowano choroby grypopodobne, zmęczenie, ból głowy, nudności, niedokrwistość, depresję i świąd. Odnotowano jedno działanie niepożądane ocenione jako ciężkie – ból głowy.

Telaprewir – populacja mieszana

Odnaleziono dwa badania bez randomizacji i grupy kontrolnej oceniające efektywność telaprewiru w populacji mieszanej, czyli wśród chorych z WZW C genotyp 1 wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu poprzedniej terapii (podgrupa z nawrotem wirerii i podgrupa bez odpowiedzi) – *Chayama 2011* i *Suzuki 2011*.

Skuteczność kliniczna

W obydwu badaniach obserwacyjnych włączonych do dodatkowej oceny skuteczności telaprewiru odsetek chorych uzyskujących SVR był podobny i wyniósł odpowiednio 73% oraz 71%. Analiza w podgrupach przeprowadzona przez autorów publikacji *Chayama 2011* wskazuje, że najwyższą skuteczność osiągnięto w populacji pacjentów z nawrotem wirerii po wcześniejszej terapii (93%), natomiast w podgrupie chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie SVR uzyskano u 32% leczonych. Przełom wirusologiczny autorzy badania *Chayama 2011* stwierdzili u 3 chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (12,0%) oraz u jednego z nawrotem wirerii (2,3%). Nawrót wirerii w badaniu *Chayama 2011* odnotowano u 4,5% chorych po wcześniejszym nawrocie wirerii oraz 48% pacjentów bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (*Chayama 2011*). Jedynymi pacjentami bez odpowiedzi na terapię trójlekową w badaniu *Chay-*

ama 2011 byli chorzy z podgrupy bez odpowiedzi również na wcześniejsze leczenie (8% chorych).

Bezpieczeństwo

Wyniki badań *Suzuki 2011* oraz *Chayama 2011* wskazują, że u wszystkich chorych otrzymujących terapię telaprewirem z interferonem oraz rybawiryną występuje obniżenie stężenia hemoglobiny. Autorzy próby *Suzuki 2011* zaobserwowali spadek stężenia hemoglobiny poniżej poziomu 11 g/dl u 27 (44%), natomiast poniżej 8,5 g/dl u 13 (21%) chorych. Podawanie telaprewiru przerwano u 15 (25%) spośród 61 pacjentów.

Boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia

Analizę efektywności klinicznej boceprewiru skojarzonego z pegylovanym interferonem α -2b i rybawiryną, w porównaniu do terapii standardowej, przeprowadzono w oparciu o dwa odnalezione badania kliniczne z randomizacją: *SPRINT-1* (publikacja *Kwo 2010*) i *SPRINT-2* (publikacja *Poordad 2011*), w drugim przypadku zastosowano podwójne zaślepienie i badanie charakteryzowało się wysoką jakością. W obydwu badaniach porównywano różne schematy leczenia boceprewirem w skojarzeniu z peginterferonem α -2b i rybawiryną z leczeniem standardowym. W żadnym z badań nie stosowano schematu leczenia całkowicie odpowiadającego zaleceniom z ChPL. Jednak w badaniu *SPRINT-2* obecna była grupa, w której chorzy otrzymywali terapię RGT (4-tygodniowa dwulekowa faza wstępna, następnie wprowadzenie boceprewiru i stosowanie terapii trójlekowej do 24. tygodnia, po czym w zależności od oceny obecności wirerii w tygodniach 8-24. zakończenie terapii bądź kontynuowanie peg-IFN i RBV do 48. tygodnia) – grupa ta była najbardziej zbliżona do zalecanego schematu. W obydwu badaniach obecne były grupy, w których stosowano terapię boceprewiru, peginterferonem α -2b i rybawiryną w schemacie PR4/PRB44, oraz grupy kontrolne, w których przez podawano 48 tygodni standardową terapię (PR48). Dodatkowo w próbie klinicznej *SPRINT-1* oceniano krótki i długi czas stosowania trójlekowej terapii, jak również wpływ 4-tygodniowej fazy wstępnej (z ang. *lead-in period*),

podczas której chorzy otrzymywali wyłącznie standardową terapię. Badanie *SPRINT-1* składało się z dwóch niezależnych etapów (oddzielna randomizacja), drugi etap miał na celu sprawdzenie możliwości stosowania zmniejszonej dawki rybawiryny, ponieważ przyjmowanie tego leku zwiększa częstość działań niepożądanych, zwłaszcza niedokrwiistości.

Skuteczność kliniczna

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR). We włączonych badaniach odsetek chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną stanowił główny punkt końcowy. W obydwu badaniach częstość SVR była znamienne większa we wszystkich grupach stosujących boceprewir, niż w grupie kontrolnej (bez tego leku). W przypadku zastosowania schematu leczenia boceprewirem zależnego od odpowiedzi wirusologicznej (schemat RGT) w grupie PR4/PRB24 badania *SPRINT-2*, chorzy istotnie częściej uzyskiwali SVR niż w przypadku zastosowania standardowej terapii dwulekowej (63% vs 38%): RB = 1,68 (95% CI: 1,44; 1,96), $p < 0,001$, NNT = 4 (95% CI: 4; 6). Wynik ten był zgodny z wynikami przeprowadzonych metaanaliz. W głównej metaanalizie oszacowana korzyść względna wyniosła 1,81 (95% CI: 1,58; 2,06) w grupie leczonej schematem PR4/PRB44 w porównaniu do kontroli bez boceprewiru, wynik był istotny statystycznie ($p < 0,0001$), a wskaźnik NNT wyniósł 4 (95% CI: 3; 5).

W badaniu *SPRINT-1* częstość SVR w grupach o 28-tygodniowym okresie leczenia wynosiła 56% i 54%, a w grupach 48-tygodniowych 75% i 67%, podczas gdy w grupie kontrolnej 38%. W przypadku oceny skuteczności trójlekowej terapii z małą dawką rybawiryny (*SPRINT-1*), nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w porównaniu z grupą stosującą dawkę standardową w częstości uzyskiwania SVR.

Nie wykazano istotnych różnic w odsetku chorych z niewykrywalnym stężeniem wirusa w 4. tygodniu terapii pomiędzy grupami z okresem wprowadzającym (w grupach tych boceprewir włączano dopiero po 4 tygodniach leczenia standardową terapią) a kontrolą bez boceprewiru.

Wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR, z ang. *early virologic response*). Dane dotyczące tego

punktu końcowego pochodzą z badania *SPRINT-1*, w którym po 8 tygodniach leczenia u istotnie większego niż w grupie kontrolnej (PR48) odsetka chorych otrzymujących oprócz standardowej terapii boceprewir (bez względu na schemat podawania) nie stwierdzono wykrywalnego stężenia RNA HCV. W każdej z grup z boceprewirem pierwszej części badania prawdopodobieństwo uzyskania EVR było około 3-krotnie większe niż w grupie kontrolnej (RB w zakresie od 2,85 do 3,14), a wskaźnik NNT w każdym przypadku wyniósł 3 (95% CI: 2; 4). W przypadku porównania grupy z mniejszą dawką rybawiryny wykazano znamienne większe prawdopodobieństwo uzyskania EVR u chorych leczonych standardową dawką RBV.

Ocena obecności RNA HCV w określonym czasie.

W badaniu *SPRINT-1* oceniano obecność stężenia RNA wirusa w 12, 24. i 48. tygodniu leczenia. W przypadku oceny w 12. i 24. tygodniu leczenia w każdej z grup z boceprewirem (zarówno w tych stosujących 4-tygodniową dwulekową fazę wstępną, jak również z boceprewirem podawanym od samego początku) wykazano istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania niewykrywalnego RNA HCV w danym punkcie czasowym w porównaniu do grupy kontrolnej. Oszacowana dla 12. tygodnia korzyść względna wynosiła ponad 2 (2,05 do 2,28) dla każdego porównania, natomiast dla 24. tygodnia RB wynosiło od 1,28 do 1,53 – wszystkie wyniki były istotne statystycznie. Natomiast dla oceny wykonanej w 48. tygodniu (grupa PR4/PRB44 i PRB48 vs PR48) prawdopodobieństwo uzyskania niewykrywalnego stężenia wirusa było większe w grupach z boceprewirem, jednak istotny statystycznie wynik uzyskano tylko dla porównania grupy z dwulekową fazą wstępną, RB = 1,54 (95% CI: 1,21; 1,97), NNT = 5 (95% CI: 3; 9).

Porównanie wykonane pomiędzy grupami ze zmniejszoną vs standardową dawką rybawiryny nie wykazało istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie uzyskania niewykrywalnego RNA HCV dla żadnego punktu czasowego.

Odpowiedź wirusologiczna na koniec leczenia (ETR). W obydwu badaniach istotnie więcej pacjentów z grup, w których oprócz standardowej terapii podawano boceprewir, uzyskało ETR, niż w grupach leczonych wyłącznie standardową terapią.

Prawdopodobieństwo obniżenia stężenia RNA HCV poniżej granicy wykrywalności było w tych grupach około 50% większe niż w kontroli. W grupie stosującej schemat leczenia RGT, w porównaniu do kontroli (badanie *SPRINT-2*) prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wirusologicznej na końcu leczenia było o 35% większe, RB = 1,35 (95% CI: 1,20; 1,52), $p < 0,01$, NNT = 6 (95% CI: 4; 9). Wyniki przeprowadzonych metaanaliz potwierdziły to wnioskowanie. Oszacowana w głównej metaanalizie korzyść względna uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV na końcu leczenia wyniosła 1,46 (95% CI: 1,32, 1,62), $p < 0,0001$, NNT = 5 (95% CI: 4; 6).

W przypadku porównania częstości uzyskiwania ETR pomiędzy stosowaniem terapii trójlekowej a takim samym leczeniem, ale ze zmniejszoną dawką rybawiryny (badanie *SPRINT-1*) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Przełom wirusologiczny. W badaniu *SPRINT-1* wśród chorych z grupy kontrolnej (nie leczonej boceprewirem) nie odnotowano przypadków przełomu wirusologicznego. W grupach z boceprewirem stosujących fazę wstępną leczenia odsetek chorych z przełomem wynosił 4-5%, a w grupach stosujących boceprewir od samego początku 7-12%. Oszacowane ryzyko wystąpienia przełomu wirusologicznego było większe w grupach z boceprewirem w porównaniu do kontroli bez tego leku, istotne statystycznie wyniki uzyskano dla porównania grup PR4/PRB44, PRB24 i PRB48, odpowiednio RR = 11,11 (95% CI: 1,11; 113,73), NNH = 21 (95% CI: 9; 48); RR = 14,58 (95% CI: 1,48; 146,60), $p < 0,01$, NNH = 16 (95% CI: 8; 28); RR = 25,24 (95% CI: 2,63; 248,54), $p < 0,01$, NNH = 9 (95% CI: 6; 15). Porównanie pomiędzy grupami ze standardową oraz zmniejszoną dawką rybawiryny nie wskazywało na obecność istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia tego punktu końcowego.

W próbie klinicznej *SPRINT-2* podano jedynie informację, że przełom wystąpił u 1-2% pacjentów rasy innej niż czarna w każdej z grup, zarówno kontroli oraz leczonych boceprewirem.

Nawrót wirerii. Ten punkt końcowy oceniano w obydwu badaniach. W próbie *SPRINT-2* zarówno w obydwu grupach z boceprewirem ryzyko wystą-

pienia wirerii było statystycznie istotnie mniejsze niż w grupie kontrolnej. Oszacowane ryzyko względne dla porównania grupy RGT z grupą kontrolną wyniosło 0,42 (95% CI: 0,26; 0,67), $p < 0,001$, a wskaźnik NNT = 8 (95% CI: 5; 17). W przypadku badania *SPRINT-1* w grupach z boceprewirem z terapią trwającą 48 tygodni (PR4/PRB44 i PRB48) ryzyko wystąpienia nawrotu wirerii było istotnie mniejsze niż w grupie kontrolnej (PR48), odpowiednio RR = 0,12 (95% CI: 0,03; 0,47), $p = 0,0002$, NNT = 5 (95% CI: 3; 11) i RR = 0,29 (95% CI: 0,11; 0,75), $p = 0,0079$, NNT = 6 (95% CI: 4; 23). Porównanie grup z 24-tygodniowym okresem leczenia (PR4/PRB24, PRB28) z kontrolą, a także porównanie grup z małą oraz standardową dawką rybawiryny nie wykazało znamienych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia tego punktu końcowego.

Oszacowane w wyniku głównej metaanalizy ryzyko względne wystąpienia nawrotu wirerii było istotnie mniejsze ($p < 0,0001$) u chorych leczonych 48 tygodni trójlekową terapią (PR4/PRB44) w porównaniu do grup otrzymujących przez ten czas wyłącznie standardową terapię, RR = 0,34 (95% CI: 0,22; 0,54), NNT = 7 (95% CI: 5; 12).

Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa w obu próbach klinicznych przeprowadzono w obrębie populacji składającej się z chorych poddanych procesowi randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leków stosowanych w badaniu.

Zgony. Dane dotyczące zgonów przedstawili tylko autorzy badania *SPRINT-2*. W próbie tej odnotowano ogółem 6 zgonów, spośród nich tylko 2 uznane zostały za związane ze stosowanym leczeniem (dwa samobójstwa, po jednym w grupie PR4/PRB24 i grupie kontrolnej). Nie wykazano istotnych różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia zgonu między grupami z boceprewirem a grupą kontrolną.

Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych. W wyniku przeprowadzonej metaanalizy nie wykazano istotnych różnic ryzyka zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych u chorych leczonych boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią w porównaniu z grupą kon-

trolną, RR = 1,06 (95% CI: 0,77; 1,44), p = 0,7358. Również prawdopodobieństwo zakończenia leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych było zbliżone we wszystkich analizowanych grupach.

Działania niepożądane zagrażające życiu. Działania niepożądane zagrażające życiu w badaniu *SPRINT-2* stwierdzano u 1% pacjentów w każdej z grup. Chorzy z grup PR4/PRB24 i PR4/PRB44 mieli podobne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zagrażających życiu, jak chorzy otrzymujący z grupy kontrolnej (wyniki nieistotne statystycznie).

Działania niepożądane ogółem. W badaniu *SPRINT-2* działania niepożądane odnotowano u prawie wszystkich chorych bez względu na stosowany schemat terapii (98-99%). Oszacowane ryzyko względne nie różniło się statystycznie znamienne pomiędzy grupami z boceprewirem, a kontrolą bez tego leku.

Poważne działania niepożądane. Odsetek chorych z poważnymi działaniami niepożądanymi był porównywalny we wszystkich grupach badania *SPRINT-2* i wynosił 9-12%. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia SAEs w grupach leczonych boceprewirem i terapią standardową w porównaniu do kontroli.

Niedokrwistość. Wynik wykonanej metaanalizy danych z badań *SPRINT-1* i *SPRINT-2* wskazuje, że stosowanie standardowego leczenia przez 4 tygodnie a następnie wprowadzenie inhibitora proteazy i kontynuowanie trójlekowej terapii przez kolejne 44 tygodnie (grupa PR4/PRB44) w porównaniu do standardowej terapii podawanej w tym samym czasie, zwiększa ryzyko wystąpienia niedokrwistości (w próbie *SPRINT-1* zdefiniowanej jako stężenie hemoglobiny < 10 g/dl) o ponad 50%, RR = 1,66 (95% CI: 1,41; 1,96), p < 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 4; 8). Ponadto wiadomo, że niedokrwistość była jednym z najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w próbie *SPRINT-1*. Również ryzyko zmniejszenia stężenia hemoglobiny w zakresie od 8,5 do < 10 g/dl, jak również ogółem < 8,5 g/dl okazało się statystycznie większe u chorych leczonych boceprewirem i standardową terapią wobec wyłącznie standardowej terapii (badanie *SPRINT-1*). Natomiast w próbie *SPRINT-2* wyniki oceny

ryzyka wystąpienia zmniejszenia wartości opisywanego parametru hematologicznego 3. i 4. stopnia nasilenia (stężenie Hb odpowiednio od $\geq 6,5$ do < 8,0 g/dl lub < 6,5 g/dl) nie były znamienne statystycznie, p $\geq 0,23$.

Odsetek chorych, u których konieczne było zastosowanie erytropoetyny w celu kontroli niedokrwistości nie różnił się statystycznie znamienne pomiędzy grupami chorych otrzymujących trójlekową terapię zgodną ze schematem PR4/PRB44 w porównaniu do chorych leczonych standardową terapią, p = 0,6989. W badaniu *SPRINT-2* odsetek chorych, u których przetoczono krew w celu kontroli niedokrwistości był znamienne (o 4,5- do 5,5-krotnie) większy w terapii boceprewirem niż w grupie kontrolnej ze standardową terapią, RR = 4,46 (95% CI: 1,10; 18,24), NNH = 53 (95% CI: 25; 604) i RR = 5,43 (95% CI: 1,36; 21,73), NNH = 42 (95% CI: 21; 162) odpowiednio dla porównania PR4/PRB24 lub PR4/PRB44 vs PR4/PboPR44. Należy podkreślić, że autorzy tego badania wykazali istotne różnice tylko dla drugiego z wymienionych porównań, p = 0,02. Natomiast w próbie *SPRINT-1* częstość zabiegów przetoczenia krwi była niewielka i nie różniła się istotnie w porównaniach wszystkich grup. Wiadomo jedynie, że powyższą procedurę przeprowadzono u jednego chorego w grupie z boceprewirem (PR4/PRB24) i u jednego w grupie ze zmniejszoną dawką rybawiryny liPRB48, stanowiącą kontrolę w drugiej części tego badania.

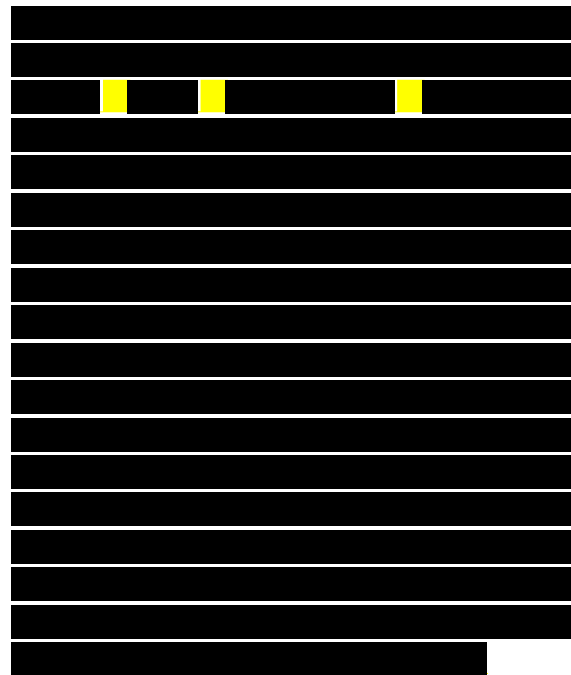
Neutropenia. Metaanaliza danych z badań *SPRINT-1* i *SPRINT-2* nie wykazała istotnych różnic w ryzyku wystąpienia neutropenii u chorych leczonych boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej stosującej wyłącznie standardową terapię. Natomiast ryzyko odnotowania neutropenii 3. lub 4. stopnia nasilenia, rozumianej odpowiednio jako całkowita liczba neutrofilów zawierająca się w zakresie od 500/mm³ lub < 500/ μ l, w grupach leczonych boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią (według schematu PR4/PRB44) jest statystycznie istotnie większe w porównaniu do kontroli bez tego leku, odpowiednio RR = 1,72 (95% CI: 1,30; 2,26), p = 0,0001, NNH = 10 (95% CI: 7; 20) i RR = 2,31 (95% CI: 1,37; 3,89), p = 0,0017, NNH = 19 (95% CI: 12; 47).

Trombocytopenia. Chorzy otrzymujący leczenie boceprewirem według schematu PR4/PRB44 są 3-krotnie bardziej narażeni na wystąpienie trombocytopenii 3. stopnia (liczba płytek krwi $\geq 25 \times 10^3$, ale $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$) niż pacjenci otrzymujący peg-IFN α -2b i rybawirynę w ramach terapii standardowej, RR = 2,98 (95% CI: 1,15; 7,76), różnice są znamienne statystycznie, p = 0,025, wskaźnik NNH = 43 (95% CI: 24; 250). Natomiast wyniki metaanalizy ryzyka zmniejszenia liczby płytek krwi 4. stopnia zaawansowania ($< 25 \times 10^3/\mu\text{l}$) nie uzyskały progu istotności statystycznej.

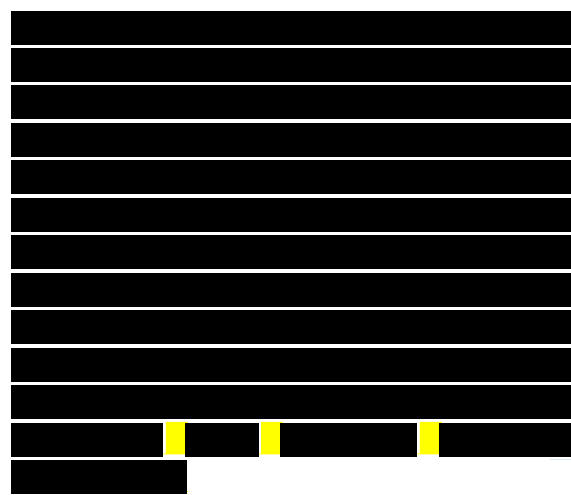
Częste działania niepożądane. Autorzy obu badań włączonych do oceny bezpieczeństwa boceprewiru podali, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zmęczenie, ból głowy oraz nudności. Dla żadnego z tych AEs w przeprowadzonych metaanalizach nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania dla porównania grup z boceprewirem wobec kontroli bez tego leku. Natomiast ryzyko wystąpienia zaburzeń smaku u chorych leczonych boceprewirem w grupie PR4/PRB44 jest znamienne większe niż u pacjentów otrzymujących wyłącznie standardową terapię, RR = 2,51 (95% CI: 1,98; 3,18), p < 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 4; 6). Także prawdopodobieństwo wystąpienia biegunki, oszacowane w wyniku metaanalizy badań *SPRINT-1* i *SPRINT-2* dla powyższego porównania okazało się istotne statystycznie, p = 0,0454, RR = 1,259 (95% CI: 1,005; 1,579), wskaźnik NNH = 18 (95% CI: 9; 500). Ponadto w badaniu *SPRINT-2* odsetek chorych z dusznościami w grupie PR4/PRB44 był znamienne większy niż w grupie ze standardową terapią (PR4/PboPR44), RR = 1,41 (95% CI: 1,05; 1,91), p = 0,03, NNH = 15 (95% CI: 9; 107). Z kolei terapia boceprewirem, peg-IFN α -2b i RBV (PR4/PRB24 terapia w schemacie RGT) w porównaniu ze standardowym leczeniem wiązała się z mniejszym o około 30% narażeniem na wystąpienie kaszlu, RR = 0,73 (95% CI: 0,53; 0,99), ale wynik znajdował się na granicy istotności statystycznej, p = 0,05, wskaźnik NNT = 18 (95% CI: 9; 718).

Dla pozostałych działań niepożądanych opisanych przez autorów obydwu badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania pomiędzy grupami z boceprewirem w porównaniu do kontroli.

Telaprevir vs boceprewir – porównanie pośrednie



[Redacted section header]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Telaprewir, innowacyjny inhibitor proteazy serynowej NS3.4A, będącej enzymem kluczowym dla replikacji wirusa HCV, stosowany w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, jest znamienne skuteczniejszy od obecnie stosowanej terapii standardowej w leczeniu genotypu 1 przewlekłego WZW C, u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), którzy nie byli wcześniej leczeni. Telaprewir w schemacie trójlekowym znamienne, blisko 2-krotnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w porównaniu do obecnego standardu leczenia. Wnioskowanie na temat skuteczności tego leku pochodzi z wysokiej jakości licznych prób klinicznych z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Jego zastosowanie wiąże się charakterystycznymi działaniami niepożądanymi, obejmującymi objawy skórne (świąd, wysypkę), niedokrwistość, oraz objawy ze strony układu pokarmowego (biegunki, nudności).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

████████████████████
████████████████████

W przypadku populacji refundacyjnej (ograniczonej na stopień zwłóknienia wątroby i genotyp TT IL28B) wyniki potwierdzają wnioski płynące z populacji ogólnej, a nawet są wyraźnie lepsze w przypadku polimorfizmu IL28B. Analiza w tych podgrupach ma pewne ograniczenia metodologiczne, ale konserwatywnie można stwierdzić, że skuteczność telaprewiru w populacji refundacyjnej nie będzie gorsza niż w populacji ogólnej, gdzie została wiarygodnie udowodniona.

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1 Definiowanie problemu zdrowotnego

Celem niniejszej analizy jest zdefiniowanie schematu PICO oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania telaprewiru (Incivo®) w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną w leczeniu przewlekłego WZW typu C, wywołanym genotypem 1, z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), u chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni, w ramach uzgodnionego programu lekowego.

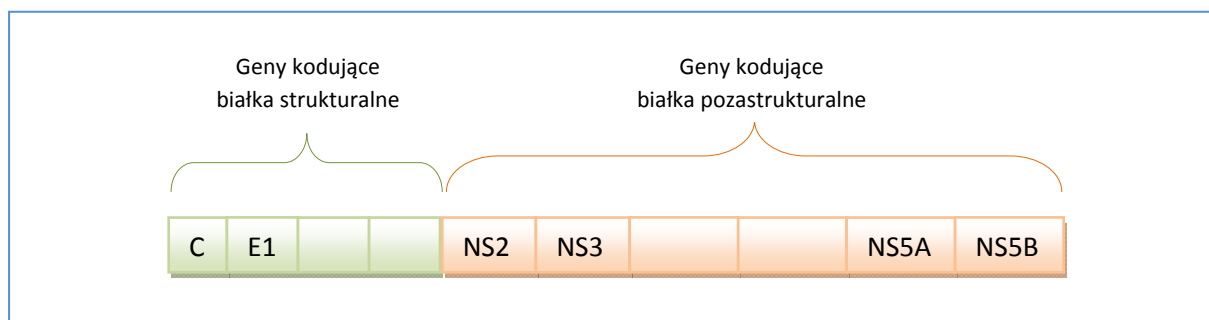
1.2 Opis problemu zdrowotnego

1.2.1 Wirusowe zapalenie wątroby typu C (ICD-10: B17.1, B18.2)

1.2.1.1 Wirus HCV

Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) wywoływane jest przez wirusa rodzaju *flaviviridae*, z rodziny *hepacivirus*. Pojedyncza cząstka wirusa HCV (z ang. *hepatitis C virus*), zbudowana jest z otoczki lipidowej oraz kapsydu zawierającego materiał genetyczny, czyli pojedynczą nić RNA o dodatniej polarności, wielkości około 9,6 tysiąca zasad. Koduje ona polipeptyd zbudowany z około 3 000 aminokwasów, który w przebiegu obróbki posttranslacyjnej rozcinany jest za pomocą proteaz wirusowych oraz tych pochodzących z organizmu gospodarza na szereg białek strukturalnych oraz czynnościowych (Budkowska 2009). Wirus HCV zidentyfikowany został w roku 1989, jako czynnik sprawczy zapalenia wątroby typu nie-A nie-B (Mertens 2010). Charakterystyczna jest bardzo duża zmienność w obrębie jego materiału genetycznego. Obecnie znanych jest co najmniej sześć różnych genotypów HCV, oznaczanych arabskimi cyframi od 1 do 6, dzielących się dalej na około 100 podtypów (Budkowska 2009). Poszczególne typy wirusa różnią się między sobą w zakresie około 31-34% sekwencji, natomiast w obrębie podtypów różnice dotyczą 2-23% sekwencji. Najpowszechniej występuje typ 1 HCV, który wykrywany jest w 40-80% przypadków chorych na przewlekłe WZW typu C (Czepiel 2008). Poglądowy schemat struktury genomu wirusa prezentuje poniższy wykres.

Wykres 1. Struktura genomu wirusa HCV (wg Banerjee 2010).



Genotyp wirusa warunkuje odpowiedź na leki przeciwwirusowe oraz może wpływać na rodzaj zmian rozwijających się w poszczególnych narządach. Przykładowo istnieje zależność pomiędzy typem 3 wirusa a rozwojem stłuszczenia wątroby (*Juszczuk 2011*).

1.2.1.2 Drogi szerzenia zakażenia

Człowiek jest jedynym rezerwuarem HCV. Do zakażenia wirusem dochodzi poprzez kontakt z krwią chorego, pochodzącymi z niej produktami krwiopochodnymi, kontakty seksualne, jak również tak zwaną drogą wertykalną. Jeżeli droga zakażenia nie jest znana, mówi się o tzw. „zakażeniu sporadycznym”. Zakaźna jest przede wszystkim krew, w mniejszym stopniu inne tkanki i płyny ustrojowe. Jeden mililitr krwi chorego na przewlekłe WZW C zawiera od 10^5 do 10^7 cząstek wirusa. Duży odsetek zakażeń, 57 do 90%, występuje wśród narkomanów przyjmujących środki odurzające drogą dożylną. Kolejną grupę wysokiego ryzyka stanowią chorzy na hemofilię – szacuje się, że 50 do 90% tych pacjentów jest nosicielami HCV. Wśród pacjentów hemodializowanych odsetek zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C wynosi 30% do 60% (*Juszczuk 2011*). W kwestii zakażeń wertykalnych nadal pozostaje wiele niewyjaśnionych kwestii. Mechanizm przeniesienia infekcji z matki na dziecko nie został dokładnie opisany, nie jest znany moment, w którym do niego dochodzi, ani żadne sposoby ochrony dziecka przed zakażeniem HCV (*Czepiel 2008*).

1.2.1.3 Profilaktyka zakażeń

Istotnym źródłem szerzenia się infekcji HCV są zakażenia nabyte podczas zabiegów medycznych: diagnostycznych, jak leczniczych. Zakażenia te dotyczą zarówno pracowników wykonujących profesje medyczne, jak również pacjentów. W ramach prewencji prowadzone są zorganizowane działania, mające na celu wczesne wykrywanie nowych ognisk zakażeń, przerywanie łańcucha epidemiologicznego oraz leczenie osób zakażonych. W wielu krajach Unii Europejskiej wprowadzone zostały programy, obejmujące monitorowanie wybranych populacji pod kątem zakażenia (*ECDC 2010b*). W Polsce prewencja rozprzestrzeniania się zakażeń wirusem HCV stanowi jeden z celów operacyjnych Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007-2015 (*MZ 2007*).

Profilaktyka zakażeń wirusem HCV obejmuje przede wszystkim restrykcyjne przestrzeganie przepisów sanitarnych, w tym odpowiednie techniki sterylizacji sprzętu medycznego. Poza placówkami medycznymi istotną rolę odgrywa promowanie w społeczeństwie odpowiednich zachowań, jak unikanie ekspozycji na materiał potencjalnie zakaźny oraz redukcja liczby ryzykownych zachowań, mogących prowadzić do infekcji (*ECDC 2010a, ECDC 2010b, Juszczuk 2011*).

W chwili obecnej brak jest możliwości zastosowania czynnej profilaktyki pierwotnej zakażenia HCV. Nie istnieją surowice odpornościowe oraz metody czynnego uodpornienia. Intensywne badania prowadzone nad rozwojem szczepionki nie przyniosły dotychczas zadowalających rezultatów (Yu 2010).

1.2.2 Epidemiologia

Szacunki WHO mówią, że na świecie wirusem zapalenia wątroby typu C zakażonych jest 170 milionów osób, natomiast chorobowość z tego powodu dotyczy 3% populacji ogólnej. Częstość występowania przewlekłego WZW C zależy od regionu geograficznego. Według ECDC (z ang. *European Center of Disease Control*), w roku 2007 na terenie Europy odnotowano średnio 6,9 przypadku zakażenia HCV na 100 000 osób. Współczynnik ilości zgłoszonych przypadków wzrósł od roku 1995 o 2,4 przypadku na 100 000 osób (ECDC 2010a).

Polskie dane epidemiologiczne za lata 2008 oraz 2009, dostępne w rejestrach Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny, określają roczną zapadalność na WZW C odpowiednio na poziomie 6,17 oraz 5,08 przypadku na 100 tysięcy osób (PZH 2010). W roku 2009 najwyższa zapadalność dotyczyła osób w wieku 55-59 lat, sięgając średnio 8,56 przypadku na 100 tysięcy osób. Biorąc pod uwagę zróżnicowanie zapadalności ze względu na region kraju, najwyższe współczynniki odnotowano w województwie łódzkim, 10,21 na 100 tysięcy, natomiast najniższe w województwie małopolskim, średnio 0,91 przypadku na 100 tysięcy osób (PZH 2010). NIZP-PZH posługuje się ścisłą definicją wirusowego zapalenia wątroby, przedstawioną w 2009 roku. Według niej przypadek potwierdzony WZW C stanowi osoba spełniająca co najmniej jedno z następujących kryteriów laboratoryjnych (PZH 2011):

- wykrycie kwasu nukleinowego HCV w surowicy krwi;
- wykazanie obecności przeciwciał przeciwko antygenom HCV potwierdzone innym testem w kierunku obecności przeciwciał.

Wcześniej stosowana definicja z roku 2005, za przypadek potwierdzony uważała jedynie przypadki objawowe, potwierdzone laboratoryjnie (PZH 2011).

Koinfekcja HCV oraz HIV

Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C mogą współwystępować z infekcją wirusem HIV. Sytuację taką określa się mianem koinfekcji. Szacuje się, że wśród zakażonych wirusem HIV w Polsce ok. 60-70% osób nadkażonych jest HCV (Inglot 2007).

Koinfekcja HCV oraz HBV

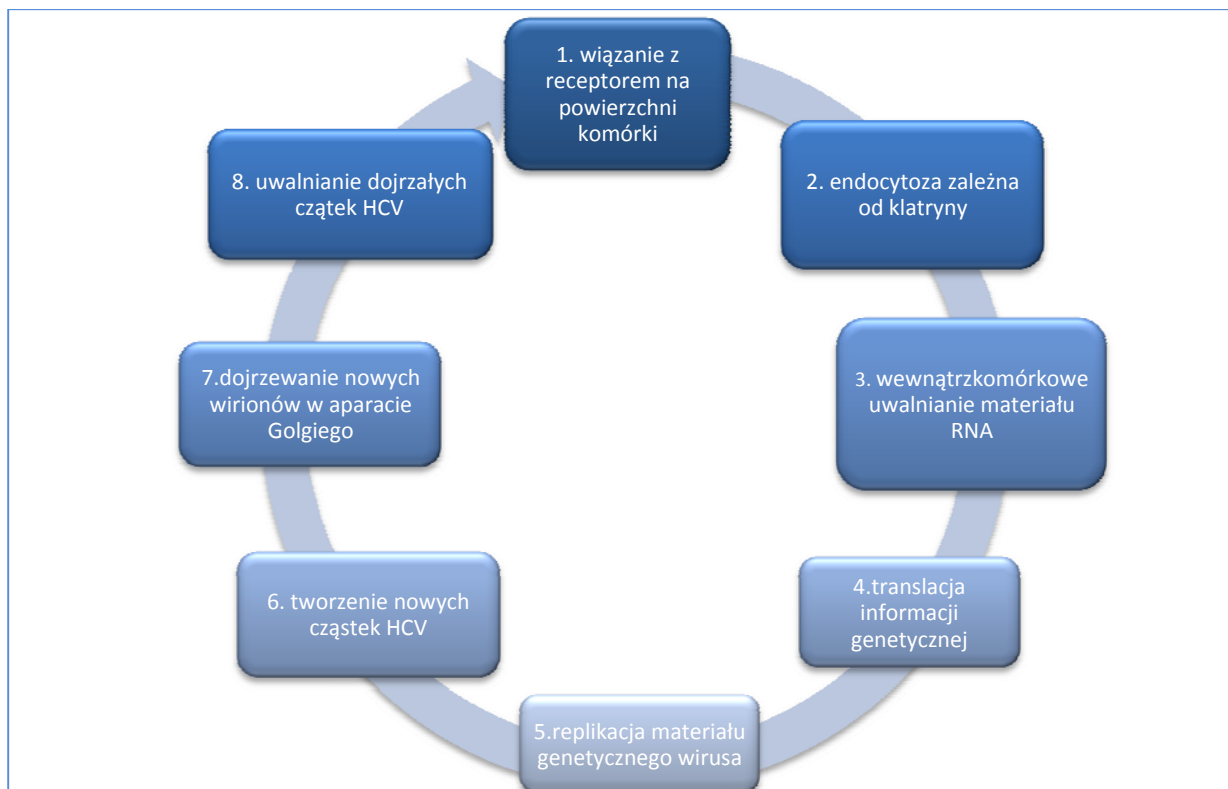
Analogicznie do zakażenia HIV, możliwe jest również współwystępowanie infekcji HCV oraz wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV – z ang. hepatitis B virus). Meldunki epidemiologiczne PIZP-PZH wskazują, że łączne zakażenie wirusami zapalenia wątroby B oraz C wykryto w roku 2008 u 38 osób, natomiast w roku 2009, u 40 chorych (PZH 2010).

Zarówno zakażenie HIV jak i HBV prowadzi do rozwoju odrębnych stanów klinicznych, wiodących do ciężkich powikłań i niezależnie obciążających rokowanie chorych. Koinfekcje innymi od HCV patogenami stanowią poważny problem, ponieważ poza wspomnianymi wyżej konsekwencjami, ograniczają dostępne opcje terapeutyczne i utrudniają leczenie WZW typu C.

1.2.3 Przebieg kliniczny zakażenia HCV oraz jego powikłania

Po wniknięciu do organizmu, okres inkubacji wirusa zapalenia wątroby typu C wynosi 15-150 dni, średnio 40-50 dni. Cykl życiowy wirusa nie został jeszcze wystarczająco dokładnie zbadany, zasadnicze etapy replikacji wirusa zilustrowano na poniższym wykresie (Fukasawa 2010).

Wykres 2. Etapy cyklu życiowego wirusa zapalenia wątroby typu C (wg Fukasawa 2010).



Z powodu silnego związku pomiędzy metabolizmem cholesterolu, kwasów tłuszczowych oraz replikacją wirusowego RNA, głównym narządem, w którym dochodzi do produkcji nowych cząstek wirusowych jest wątroba (Budkowska 2009). W miarę postępu infekcji dochodzi do wytworzenia przeciwciał

specyficznych wobec antygenów wirusa, co następuje po około 4 tygodniach od momentu zakażenia (Czepiel 2008). U większości chorych, w ponad 70% przypadków, przebieg ostrej fazy zakażenia jest bezobjawowy (Mertens 2010). Od 10 do 30% chorych odczuwa objawy niecharakterystyczne, takie jak niestrawność, objawy grypopodobne, bóle mięśniowo-stawowe lub łagodne stany podgorączkowe. Żółtaczka występuje u około co trzeciego chorego. Rozwojowi procesu zapalnego towarzyszy pojawienie się biochemicznych wskaźników uszkodzenia wątroby, aktywność aminotransferazy alaminowej wzrasta ponad 10-krotnie powyżej górnej granicy normy tego parametru. Ostre zakażenie może przybrać postać piorunującą, zdarza się to jednak wyjątkowo rzadko (Czepiel 2008).

Zakażenie HCV może zakończyć się eliminacją wirusa z ustroju albo, częściej, przybrać charakter przewlekły, co zdarza się aż u 70 do 80% chorych. Postać przewlekła zakażenia przez wiele lat nie daje objawów klinicznych lub wywołuje jedynie pogorszenie ogólnego samopoczucia (np. uczucie zmęczenia), rzadko natomiast występują objawy dyspeptyczne lub świąd skóry (Czepiel 2008).

Wśród pacjentów chorujących na przewlekłe WZW typu C z biegiem czasu znaczny odsetek osób rozwija pozawątrobowe objawy infekcji (Zignego 2007). Co najmniej jedną pozawątrobową manifestację choroby obserwuje się u około 76% chorych na przewlekłe WZW typu C (Stefanova-Petrova 2007). Objawy obserwowane u powyżej 10% chorych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Pozawątrobowe manifestacje przewlekłego WZW typu C (Stefanova-Petrova 2007, zmodyfikowane).

Objaw	Odsetek chorych
Zmęczenie	59,6%
Zajęcie nerek	25,0%
Cukrzyca typu 2	22,8%
Parestezje	19,9%
Ból stawów	18,4%
Plamica	17,6%
Zwłóknienie płuc	15,4%
Zaburzenia funkcji tarczycy	14,7%
Objaw Raynaud'a	11,8%

Oprócz subiektywnego odczucia przewlekłego zmęczenia, część chorych odnotowuje ograniczenia funkcji poznawczych, dodatkowo utrudniające realizowanie ich ról społecznych.

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C prowadzi do rozwoju szeregu powikłań, takich jak marskość wątroby z jej następstwami oraz rak wątrobowokomórkowy. Szacuje się, że po 20-25 latach trwania choroby marskość wątroby rozwija się u 5-20% pacjentów (*Juszczuk 2011*) (p. niżej).

Z uwagi na swój charakter oraz czas trwania, objawy przewlekłego WZW C wywierają znaczny negatywny wpływ na jakość życia chorych w porównaniu do osób bez infekcji HCV. Jest to spowodowane zarówno pogorszeniem funkcji wątroby, rozwojem marskości oraz raka wątrobowokomórkowego, jak również subiektywnym poczuciem choroby (*Spiegel 2005*). Szacuje się, że blisko 95% DALY związanych z WZW typu C dotyczy chorych w zaawansowanych stadiach choroby, co w szczególności sposób podkreśla rolę wczesnego jej wykrywania oraz jak najszybszego skutecznego leczenia (*Gutting 2006, Muhlberger 2009*).

Przed wystąpieniem powikłań, wczesne stadia zawansowania przewlekłego WZW typu C wiążą się z koniecznością stałego monitorowania stanu zdrowia chorego, co jest źródłem wydatków dla systemu ochrony zdrowia. Oszacowany na podstawie ankiety koszt obserwacji i leczenia przewlekłego WZW typu C przed wystąpieniem marskości, przedstawiony przez autorów publikacji *Orlewska 2003*, wyniósł 4153 zł w przeliczeniu na jednego pacjenta na rok.

1.2.3.1 Powikłania przewlekłego zakażenia HCV

1.2.3.1.1 Marskość wątroby

Marskość wątroby jest stanem, w którym postępujący proces zapalny doprowadził do przebudowy histologicznej oraz utraty czynnego mięszu wątroby (*Juszczuk 2011*). Szacuje się, że ryzyko rozwoju tego ciężkiego powikłania, w zależności od przebiegu choroby, waha się od 10% w przeciągu 10 lat łagodnej infekcji do 100%, jeżeli rozwija się ciężka postać zakażenia HCV. Istnieje szereg czynników, których współistnienie wiąże się z szybszą progresją WZW C do marskości wątroby. Szczegółową ich listę przedstawiono w poniższej tabeli (*Juszczuk 2011*).

Tabela 2. Czynniki ryzyka szybkiej progresji WZW do marskości wątroby (*Juszczuk 2011*).

L.p.	Czynnik ryzyka
1.	alkohol
2.	płeć męska
3.	zakażenie po 40 roku życia
4.	nadwaga i otyłość
5.	palenie papierosów

L.p.	Czynnik ryzyka
6.	zwiększenie stężenia żelaza
7.	stłuszczenie wątroby
8.	zakażenie genotypem 3
9.	cukrzyca
10.	zakażenie HBV lub HIV
11.	zakażenie związane z przetoczeniem krwi

Progresja zmian wątrobowych do marskości narządu powoduje szereg następstw klinicznych. Początkowo, gdy zmiany te nie są jeszcze wystarczająco zaawansowane, wyróżnić można stan kliniczny określany mianem **wyrównanej marskości wątroby**. Wiąże się on z pogorszeniem czynności narządu stwierdzanym w badaniach laboratoryjnych, bez poważnych implikacji klinicznych, wymagający jednak wzmożonej kontroli.

Dalsza postępująca przebudowa histologiczna narządu prowadzi do zmian czynnościowych. Rozwój klinicznych powikłań takiej przebudowy określa się jako **niewyrównaną marskość wątroby** (p. niżej).

Przemiany strukturalne mięszu wątroby polegają na postępującym włóknieniu z utrudnieniem przepływu krwi w obrębie krążenia wrotnego, wiodącym do rozwoju nadciśnienia wrotnego, co z kolei sprzyja powstawaniu żyłaków przełyku obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia oraz zgonu (*Juszczak 2011*).

Przebudowa histologiczna polega również na powstawaniu patologicznych połączeń pomiędzy krążeniem wrotnym oraz systemowym. Powstały w ten sposób przeciek krwi, która w warunkach fizjologicznych poddawana jest detoksykacji w mięszu wątroby, umożliwia przedostawanie się toksyn do krążenia systemowego, przyczyniając się do rozwoju encefalopatii wątrobowej (*Juszczak 2011*).

Utrata czynnego mięszu wątroby wiąże się także z upośledzeniem funkcji anabolicznych tego narządu. Zmniejszona synteza białek (w tym albumin oraz czynników krzepnięcia) prowadzi do powstawania obrzęków, wodobrzusza oraz zwiększonego ryzyka krwawień.

Kliniczne oraz laboratoryjne wyznaczniki czynności wątroby pozwalają na określenie stopnia zaawansowania choroby według klasyfikacji Child-Pugh. Szczegółowe kryteria skali niewydolności wątroby wg Child-Pugh zestawiono w poniższej tabeli (*Juszczak 2011*).

Tabela 3. Klasyfikacja Child-Pugh niewydolności wątroby (Juszczak 2011).

Parametr	Punktacja wg stopnia nieprawidłowości		
	1	2	3
encefalopatia	nie ma	stopnie 1-2	stopnie 3-4
wodobrzusze	nie ma	umiarkowane	napięte
bilirubina (mg/dl)	<2	2-3	>3
albumina (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
czas protrombinowy (s ponad normę)	1-4	5-10	>10
Łączna punktacja: stadium	5-6: A ↓	7-9: B ↓	10-15: C ↓
czynność wątroby	marskość wyrównana	marskość niewyrównana, wskazanie do przeszczepu wątroby	

Wynik 5 lub 6 punktów wg powyższych kryteriów pozwala sklasyfikować chorego w stadium A, oznaczającym wyrównaną marskość wątroby. Natomiast wynik 7 i więcej punktów oznacza marskość niewyrównaną, ze wskazaniami do przeszczepu wątroby (stadia B oraz C).

Każde z wymienionych wcześniej powikłań marskości może stać się przyczyną długotrwałych hospitalizacji, często wielokrotnych, pociągających za sobą konieczność kosztownej terapii (Juszczak 2011). Polskie szacunki, przeprowadzone przez autorów publikacji *Orlewska 2003* wskazują, że rozwój marskości w stadium wyrównanym generuje roczny koszt na poziomie 1919 zł/pacjenta, natomiast wystąpienie marskości niewyrównanej znacznie podnosi roczne koszty bezpośrednie, aż do poziomu 38 213 zł/pacjenta (*Orlewska 2003*). Koszty związane z wykonaniem przeszczepu opisane zostały razem z metodami terapii raka wątrobowokomórkowego.

1.2.3.1.2 Rak wątrobowokomórkowy

Osobnym powikłaniem przewlekłego zapalenia wątroby typu C, jest rozwój **raka wątrobowokomórkowego** (HCC, z ang. *hepatic cell carcinoma*). Toczący się w wątrobie przewlekły proces zapalny, związany z przebudową marską narządu, może prowadzić do kumulacji błędów w materiale genetycznym dzielących się komórek, a przez to do procesu nowotworzenia. Ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego jest zależne od czasu trwania WZW typu C. Wśród chorych z marskością roczna częstość rozwoju HCC szacowana jest na 1 do 2% (Juszczak 2011).

HCC nie powoduje specyficznych objawów, dlatego wykrywany jest on najczęściej podczas przesiewowych badań u osób ze stwierdzoną marskością wątroby. Klinicznie HCC może objawiać się pod postacią bólu brzucha lub postępującego wyniszczenia. W badaniach laboratoryjnych ocenia się po-

ziom α -fetoproteiny (AFP), której zwiększone > 400 ng/ml stężenie wiąże się z prawdopodobieństwem rozpoznania HCC na poziomie $> 90\%$. Rozpoznanie stawia się na podstawie wyników badań obrazowych oraz zwiększonego stężenia AFP w surowicy (*Juszczak 2011*).

Podstawową metodą leczenia raka wątrobowokomórkowego jest resekcja wątroby. Jeżeli zabieg osiąga doszczętność onkologiczną, 3-letnie przeżycia bez wznowy osiągane są u 46-65% chorych. W przypadku określonej grupy chorych, spełniających tzw. kryteria mediolańskie, w leczeniu stosuje się przeszczep wątroby. Jeżeli chory dyskwalifikowany jest od radykalnego leczenia operacyjnego, włączane jest leczenie paliatywne - stosowane są techniki kriochirurgiczne, termoablacja lub wstrzykiwanie alkoholu do guza. Leczenie paliatywne obejmuje również chemioterapię, najczęściej według schematu DCF (doksorubicyna, cisplatyna, fluorouracyl) (*PUO 2009*).

Leczenie raka wątrobowokomórkowego, podobnie jak przewlekłej niewydolności wątroby, jest procesem kosztownym. Roczne wydatki związane z leczeniem HCC oszacowane przez autorów publikacji *Orlewska 2003* wyniosły w przeliczeniu na chorego 39 518 zł.

Szczególną formą terapii marskości oraz HCC jest przeprowadzenie przeszczepu wątroby. W przypadku takiego postępowania należy rozgraniczyć pierwszy rok leczenia, w czasie którego wykonywany jest zabieg przeszczepienia, oraz dalsze lata obserwacji i leczenia immunosupresyjnego. Koszty bezpośrednie związane z przeszczepem narządu przedstawione w opracowaniu *Orlewska 2003* wyniosły 200 800 zł, natomiast kolejne lata wiązały się z wydatkami na poziomie 33 600 zł w przeliczeniu na chorego na rok (*Orlewska 2003*).

1.2.3.1.3 Inne powikłania

Niezależną grupę powikłań przewlekłej infekcji HCV stanowią choroby autoimmunologiczne i związane z powstawaniem kompleksów immunologicznych. W związku z długotrwałym przebiegiem oraz aktywacją układu immunologicznego, w trakcie WZW typu C dochodzić może do produkcji szeregu przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom wirusa. Przykładem rozwoju takich powikłań są kriglobulinemia występująca u 40-90% chorych z przewlekłą infekcją HCV oraz trombocytopenia obserwowana u ponad 30% chorych (*Stefanova-Petrova 2007, Juszczak 2011*).

1.2.3.2 Rokowanie w przewlekłym WZW typu C

Zgon związany z infekcją HCV spowodowany może być bezpośrednio niewydolnością wątroby, następstwami marskości tego narządu lub też wynikać z rozwoju HCC. Śmiertelność spowodowana rozwojem nadciśnienia wrotnego, niewydolności wątroby lub HCC wśród chorych z marskością na tle infekcji HCV szacowana jest na 2 do 5% rocznie (*Czepiel 2008*).

1.2.4 Diagnostyka zakażenia

1.2.4.1 Laboratoryjna diagnostyka zakażenia HCV

Diagnostyka zakażenia HCV bazuje na metodach służących detekcji przeciwciał przeciwko antygenom wirusa, jego materiału genetycznego oraz ocenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy krwi pacjenta. Przeciwciała przeciwko antygenom HCV pojawiają się w surowicy krwi średnio 3 do 8 tygodni po zakażeniu, około 30 dni po wystąpieniu materiału RNA wirusa we krwi (Czepiel 2008). Możliwe jest jednak, że pojawią się one później, lub też nie zostaną w ogóle wytworzone (Halota 2010). Do wykrywania przeciwciał anti-HCV stosowane są testy immunoenzymatyczne ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Obecnie wykorzystywana jest ich trzecia generacja, pozwalająca osiągnąć czułość i swoistość na poziomie 99%. W metodzie tej używa się antygenów rdzeniowych wirusa oraz co najmniej 2 antygenów jego białek niestrukturalnych. Wcześniejsze generacje tego testu cechowały się niższą czułością – 46% oraz 60% odpowiednio dla pierwszej oraz drugiej generacji (Czepiel 2008).

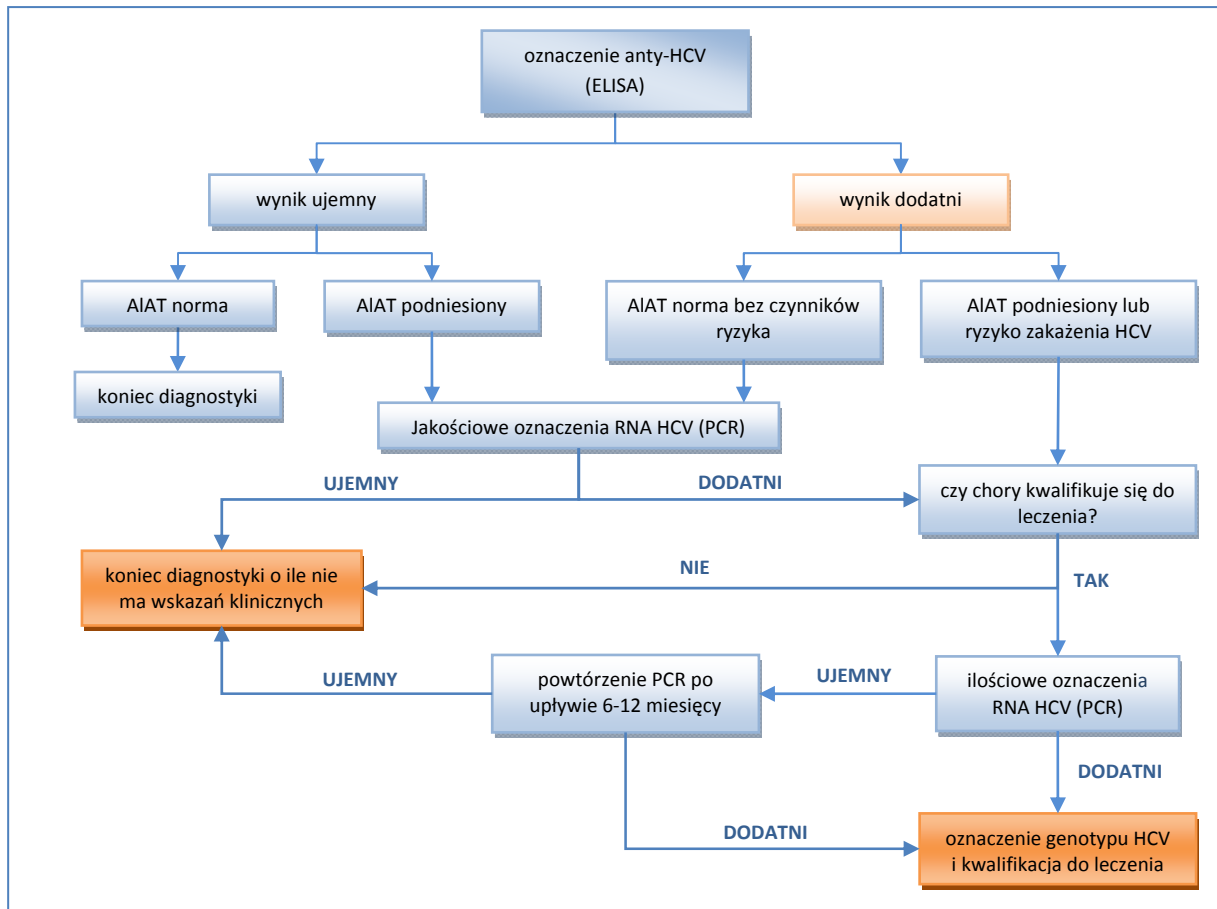
Samo stwierdzenie obecności przeciwciał anti-HCV nie jest wystarczające do rozpoznania aktywnego zakażenia, gdyż występują one również u osób, które wcześniej przebyły infekcję. Zasadnicze znaczenie ma w tej sytuacji oznaczenie we krwi materiału genetycznego HCV. RNA wirusa jest najwcześniej pojawiającym się markerem zakażenia, obecnym już po upływie 1-2 tygodni od momentu zakażenia. Do oznaczeń tego typu materiału najczęściej stosuje się metodę RT-PCR (z ang. *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*), która cechuje się wysoką swoistością, na poziomie 98% (Czepiel 2008).

Ilościowa ocena kopii wirusa jest również niezbędna do oceny skuteczności leczenia przeciwwirusowego. Do tego typu oznaczeń wykorzystać można, oprócz metody RT-PCR, tzw. metodę bDNA (z ang. *branched DNA*) opartą na technikach hybrydyzacji materiału genetycznego wirusa (Czepiel 2008). Utrzymywanie się HCV RNA w surowicy, tkance wątrobowej lub komórkach jednojądrzastych krwi przez okres powyżej 6 miesięcy jest warunkiem niezbędnym dla rozpoznania przewlekłego schorzenia wątroby o etiologii HCV (Halota 2010).

Obserwowany u chorych na WZW C wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy krwi (ALT) jest wyrazem uszkodzenia hepatocytów. Wzrost tego parametru biochemicznego jest jednym z wyznaczników aktywności procesu chorobowego, sięgającym często powyżej 10-krotnej wartości górnej granicy normy (Czepiel 2008). Należy jednak podkreślić, że wzrost aktywności ALAT nie wpływa na decyzje terapeutyczne (Halota 2010).

Algorytm diagnostyczny postępowania przy podejrzeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C przedstawia poniższy wykres (Juszczak 2011).

Wykres 3. Schemat algorytmu postępowania diagnostycznego przy podejrzeniu WZW typu C (Juszczak 2011).



W pierwszym etapie diagnostyki przeprowadzany jest test na obecność przeciwciał skierowanych wobec antygenów HCV. W zależności od wyniku oraz poziomów osoczkowych AIAT podejmowana jest decyzja o zakończeniu diagnostyki, lub też poszerzeniu jej o jakościowe oznaczenie materiału RNA wirusa. Jeżeli zakażenie zostało potwierdzone, wykonywany jest u chorego ilościowy test na obecność HCV RNA, niezbędny dla określenia planu postępowania leczniczego (Juszczak 2011).

1.2.4.2 Zmiany histologiczne w wątrobie

Zmiany histologiczne obserwowane w wątrobie w przebiegu infekcji HCV są podobne zarówno w fazie ostrej, jak i przewlekłej. Obejmują one nacieki zapalne, postępujący proces włóknienia oraz zmiany degeneracyjne hepatocytów. Topografia zmian zapalnych wiąże się z fazą WZW – w ostrej dominują zmiany zrazikowe, natomiast w przewlekłej bardziej nasilone są zmiany w przestrzeniach wrotnych (z ang. *portal inflammation*) (Czepiel 2008). Nacieki w przebiegu przewlekłego WZW C mają charakter głównie limfocytarny z towarzyszącymi ogniskami martwicy (z ang. *necro-inflammation*). Proces włóknienia rozpoczyna się na ogół w okolicach przestrzeni wrotnych, prowadząc ostatecznie

do powstawania włóknistych przegród pomiędzy poszczególnymi przestrzeniami wrotnymi (*Guido 2011*).

Ocena zmian histologicznych wątroby prowadzona jest w oparciu o badanie mikroskopowe preparatów uzyskanych w trakcie biopsji narządu. Badanie ma na celu ustalenie stopnia nasilenia aktywności procesu martwiczo-zapalnego (z ang. *grading*) oraz określenie stopnia zaawansowania procesu włóknienia (z ang. *staging*). Istnieją różne skale, pozwalające na liczbową ocenę wyżej wymienionych cech obrazu histopatologicznego. Obecnie najczęściej stosowane są trzy systemy:

- Metavir;
- Scheuer'a;
- Ishak'a.

Pierwszą z opisywanych skal, Metavir, stworzono specjalnie w celu oceny przewlekłego zakażenia HCV. Stopień aktywności choroby jest w tym systemie oceniany przy użyciu algorytmu uwzględniającego obraz martwicy kęsowej oraz płacikowej. Jako wynik otrzymać można jeden z trzech stopni ciężkości choroby: A1 – łagodny, A2 – umiarkowany oraz A3 – ciężki. Szczegóły dotyczące algorytmu oceny aktywności choroby według skali Metavir zilustrowano w dodatku (**Wykres 119**). Niezależnie oceniany jest stopień włóknienia narządu, w skali od 0 do 4 punktów. Stadium F1 oznacza włóknienie przestrzeni wrotnych bez powstawania przegród, F2 – pojedyncze, natomiast F3 – liczne przegrody włókniste, najwyższy stopień - F4 oznacza marskość wątroby (*Guido 2011*).

Druga z przedstawionych skal, opracowana przez Scheuer'a w roku 1991, była pierwszym systemem obejmującym odrębną ocenę włóknienia oraz zmian o charakterze zapalno-martwiczym. Stopień aktywności choroby jest w tym systemie oceniany jako pochodna obrazu zmian stwierdzanych w obrębie przestrzeni wrotnych oraz całych płacików wątroby, w skali 0 do 4 punktów. Analogicznie, stopień zaawansowania choroby oceniany jest poprzez analizę rozległości obrazu włóknienia, podobnie jak w skali Metavir, od 0 do 4 punktów (*Guido 2011*). Szczegółowy opis kryteriów histologicznych skali Scheuer'a przedstawiony został w dodatku (**Tabela 291**).

Ostatnim z prezentowanych w niniejszym opracowaniu systemów oceny histopatologicznej jest klasyfikacja Ishaka. Obejmuje ona szczegółową ocenę zmian martwiczych, wyróżniając martwicę kęsową, zlewną, ogniska nekrozy oraz apoptozy jak również stan zapalny okołowrotny. Każdy z tych elementów oceniany jest niezależnie w skali 0 do 4 (a w przypadku martwicy zlewniej 0 do 6 punktów), po czym wynik jest sumowany. Dodatkowo, w skali 0 do 6 punktów oceniany jest stopień włóknienia narządu. Szczegółowe kryteria punktowej oceny poszczególnych elementów obrazu histopatologicz-

nego według skali Ishaka zestawione zostały w tabeli mieszczącej się w załączniku (**Tabela 292**) (*Guido 2011*).

1.2.5 Leczenie WZW C

Celem leczenia zakażenia WZW C jest trwałe zahamowanie replikacji wirusa, spowolnienie lub zatrzymanie zmian histologicznych występujących w wątrobie oraz normalizacja parametrów biochemicznych jej funkcji (*Halota 2010*). W terapii WZW typu C zastosowanie znajdują interferon α , pegylowany interferon α -2a oraz pegylowany interferon α -2b, rybawiryna oraz inhibitory proteaz wirusowych. Połączenie terapii interferonem oraz rybawiryną nosi miano terapii dwulekowej, natomiast leczenie poszerzone o inhibitory proteaz nazywane jest terapią trójlekową (*Halota 2011*). Ocena wyniku leczenia opiera się na odsetku chorych uzyskujących negatywizację wirerii najczęściej ocenianą w 24 tygodnie po zakończeniu terapii, określaną mianem SVR (z ang. *sustained viral response*). Wyróżnia się również tak zwaną wczesną odpowiedź wirusową (EVR, z ang. *Early Viral Response*), ocenianą po 12 tygodniach leczenia oraz natychmiastową odpowiedź wirusową (RVR, z ang. *Rapid Viral Response*) ocenianą po 4 tygodniach leczenia. Definicje poszczególnych stanów zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Definicje stanów związanych z leczeniem WZW C (*Halota 2010, Halota 2011, REALIZE, PROVE3*).

Stan kliniczny	Definicja
SVR (z ang. <i>Sustained Viral Response</i>)	trwała odpowiedź wirusologiczna – brak RNA HCV (< 25 IU/ml) w surowicy po 24 tygodniach od zakończenia leczenia
RVR (z ang. <i>Rapid Viral Response</i>)	szybka odpowiedź wirusologiczna – wiremia niewykrywana (RNA HCV < 25 IU/ml) w 4 tygodniu terapii
EVR (z ang. <i>Early Viral Response</i>)	wczesna odpowiedź wirusologiczna – wiremia niewykrywalna (RNA HCV < 25 IU/ml) po 12 tygodniach leczenia
pEVR (z ang. <i>partial Early Viral Response</i>)	częściowa wczesna odpowiedź wirusologiczna – obniżenie wirerii po 12 tygodniach leczenia o co najmniej 2 log ₁₀ , i jej ustąpienie po 24 tygodniach leczenia
DVR (z ang. <i>Delayed Viral Response</i>)	późna odpowiedź wirusologiczna – RNA HCV < 25 IU/ml w 24 tygodniu leczenia u chorych, u których w 12 tygodniu terapii RNA HCV było wykrywalne
ETR (z ang. <i>End of Treatment Response</i>)	odpowiedź wirusologiczna na koniec leczenia – wiremia niewykrywalna (RNA HCV < 25 IU/ml) w momencie ukończenia terapii
chorzy bez odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Non-responder</i>)	Brak niewykrywalnego stężenia RNA HCV podczas lub na końcu leczenia
całkowity brak odpowiedzi wirusologicznej (z ang. <i>null response</i>)	Zmniejszenie RNA HCV < 2 log ₁₀ po 12 tygodniach terapii
częściowa odpowiedź na leczenie	Zmniejszenie RNA HCV \geq 2 log ₁₀ po 12 tygodniach terapii, przy wykrywalnym RNA HCV
przełom wirusologiczny (z ang. <i>Viral Break-</i>	wzrost ładunku HCV RNA po uzyskaniu EVR

Stan kliniczny	Definicja
<i>through</i>)	
nawrót wirerii (z ang. <i>Relapse</i>)	wykrywalne HCV RNA w okresie 24 tygodni po ukończeniu leczenia z użyciem ETR

1.2.5.1 Interferony

Interferony to rodzina cytokin występujących naturalnie w ludzkim organizmie, związanych z odpowiedzią układu immunologicznego na toczącą się infekcję wirusową. Choć dokładny mechanizm ich działania na wirusa zapalenia wątroby typu C nie został dokładnie zbadany, interferon alfa stanowi obecnie podstawowy lek stosowany w terapii infekcji HCV (*Munir 2010, Juszczyk 2011*).

Interferon pegylowany (PEG-IFN) to cząsteczka cytokiny sprzężona z glikolem polietylenowym, cechująca się dłuższym czasem półtrwania oraz lepszą od zwykłych interferonów dostępnością biologiczną (*Czepiel 2008*).

Istnieją również **rekombinowane postacie pegylovanego interferonu** alfa, 2a oraz 2b, różniące się od naturalnej cząsteczki nieznacznie zmienioną sekwencją aminokwasów. Choć działanie tych dwóch form interferonu uważa się za równie skuteczne w leczeniu infekcji HCV, istnieją doniesienia wskazujące na wyższą skuteczność uzyskiwaną w terapii interferonem alfa 2a (*Munir 2010, Rumi 2010*).

Niemodyfikowane cząsteczki interferonu alfa, dostępne pod postacią naturalnego interferonu leukocytarnego, również znajdują swoje zastosowanie w leczeniu przewlekłego WZW typu C, jednak dane dotyczące jego skuteczności są ograniczone (*ChPL Alfaferone*).

1.2.5.2 Rybawiryna

Rybawiryna jest syntetycznym analogiem nukleozydowym, który wykazuje aktywność wobec wirusów RNA oraz DNA. Wykorzystywany jest on do terapii zakażenia HCV w połączeniu z peg-interferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2a, choć mechanizm ich wspólnego działania pozostaje nieznany. Monoterapia rybawiryną nie jest wskazana z uwagi na brak skuteczności w przeprowadzonych badaniach klinicznych (*ChPL Rebetol*).

1.2.5.3 Nowe formy farmakoterapii WZW C

PEG-IFN α oraz rybawiryna nie są lekami specyficznymi wobec wirusa zapalenia wątroby typu C. Nową grupę substancji, tzw. STAT-C (z ang. *specifically targeted antiviral therapy for hepatitis C*), stanowią leki wybiórczo działające na białka kluczowe dla replikacji HCV. Ich mechanizm działania obejmuje zarówno blokowanie proteaz wirusowych, jak również bezpośrednie hamowanie replikacji materiału

genetycznego HCV (*TenCate 2010, Pawlotsky 2011*). Najbardziej zaawansowane prace dotyczą inhibitorów proteazy NS3/4a, do których zalicza się telaprewir i boceprewir oraz inhibitorów polimerazy NS5B.

Proteaza serynowa NS3/4a jest enzymem, którego funkcją jest rozcinanie polipeptydu HCV na 4 białka niestrukturalne niezbędne dla prawidłowej replikacji genomu wirusa. Dodatkowym skutkiem działania NS3/4a jest supresja wrodzonych mechanizmów obronnych gospodarza, poprzez degradację domen receptora Toll-IL-1 oraz promotorów stymulatorów IFN- β . Z tych powodów leki blokujące proteazę NS3/4a oprócz hamowania replikacji HCV, odblokowują naturalne mechanizmy immunologiczne (*TenCate 2010, Budkowska 2009*).

Drugim z potencjalnych celów dla STAT-C jest polimeraza NS5B. Jest to RNA-zależna polimeraza, odpowiedzialna za replikację materiału RNA HCV, a przez to krytyczny element, niezbędny dla cyklu życiowego wirusa (*TenCate 2010*). Obecnie trwają badania nad szeregiem leków, będących zarówno nukleozydowymi, jak i nienukleozydowymi inhibitorami tego enzymu. Działanie inhibitorów nukleozydowych opiera się na podobieństwie cząsteczki leku do substratu. Lek wiąże się w centrum katalitycznym enzymu, blokując jego czynność. Inhibitory nienukleozydowe wykazują odmienne działanie. Przyłączają się one do cząsteczki enzymu poza jego centrum katalitycznym, wywołują zmianę konformacji białka docelowego, modulując tym sposobem jego czynność (*TenCate 2010, Pawlotsky 2011*).

1.2.5.4 Schemat terapii przewlekłego WZW typu C

W przypadku przewlekłego WZW C standardem postępowania jest terapia przy pomocy dwóch leków: PEG-IFN oraz rybawiryny, trwająca od 24 do 48 tygodni. Skuteczność terapii peg-IFN z rybawiryną w przypadku zakażenia innym niż typ 1 HCV wynosi do 78%, natomiast w przypadku typu 1 jest gorsza i wynosi do 55% (*Czepiel 2008*). W związku z pojawieniem się na rynku inhibitorów proteaz, takich jak telaprewir oraz boceprewir, powstała możliwość leczenia chorych na przewlekłe WZW typu C również przy pomocy terapii trójlekowej (*Halota 2011*).

Terapia dwulekowa – interferony z rybawiryną

Czas trwania terapii dwulekowej zależy od wielu czynników, między innymi genotypu HCV, wyjściowej wielkości wiremii, obecności marskości wątroby oraz odpowiedzi na stosowane leki. Szczegółowe dane dotyczące czasu trwania terapii przewlekłego WZW C przedstawia poniższa tabela (*Halota 2010, Halota 2011*).

Tabela 5. Czas leczenia przeciwwirusowego przewlekłego WZW C w terapii dwulekowej (Halota 2010, Halota 2011).

Czas trwania leczenia	Grupa chorych
16 tygodni	chorzy zakażeni HCV typu 2 lub 3, z niską wyjściową wiremią (RNA-HCV < 400 000 IU/ml), która nie jest wykrywana po 4 tygodniach terapii (RVR)
24 tygodnie	chorzy zakażeni HCV typu 2 lub 3, nie spełniający warunków terapii 16-tygodniowej chorzy zakażeni HCV typu 2 lub 3, kwalifikowani do ponownego leczenia po nieskutecznej terapii 16-tygodniowej chorzy zakażeni HCV typu 1 lub 4, z niską wyjściową wiremią, która nie jest wykrywana po 4 tygodniach leczenia (RVR)
36 tygodni	chorzy zakażeni genotypem 2 lub 3 kwalifikowani do ponownego leczenia po nieskutecznej terapii 24 tygodniowej
48 tygodni	chorzy zakażeni typem 1 lub 4, nie spełniający warunków leczenia 24-tygodniowego, którzy uzyskują negatywizację wirerii po 12 tygodniach leczenia (EVR) chorzy zakażeni typem 1 lub 4 kwalifikowani do ponownego leczenia po nieskutecznej terapii 24-tygodniowej
72 tygodnie	chorzy zakażeni typem 1 lub 4, u których po 12 tygodniach leczenia wiramia obniża się co najmniej 100-krotnie, ustępując po 24 tygodniach leczenia (DVR) chorzy zakażeni genotypem 1 lub 4 HCV w czasie ponownego leczenia po nieskutecznej terapii 48-tygodniowej, którzy uzyskują negatywizację wirerii po 12 tygodniach leczenia (EVR) chorzy z wyrównaną marskością wątroby

Leczenie należy przerwać, jeżeli po 12 tygodniach terapii wiramia w surowicy nie zmniejszyła się o co najmniej 2 wartości logarytmiczne, lub po 24 tygodniach jeśli wiramia nadal jest wykrywalna pomimo zmniejszenia się o ponad 2 wartości logarytmiczne w czasie pierwszych 12 tygodni. Powtórne leczenie zakażenia HCV w razie wcześniejszego niepowodzenia prowadzić należy przy pomocy innych preparatów interferonu (Halota 2010).

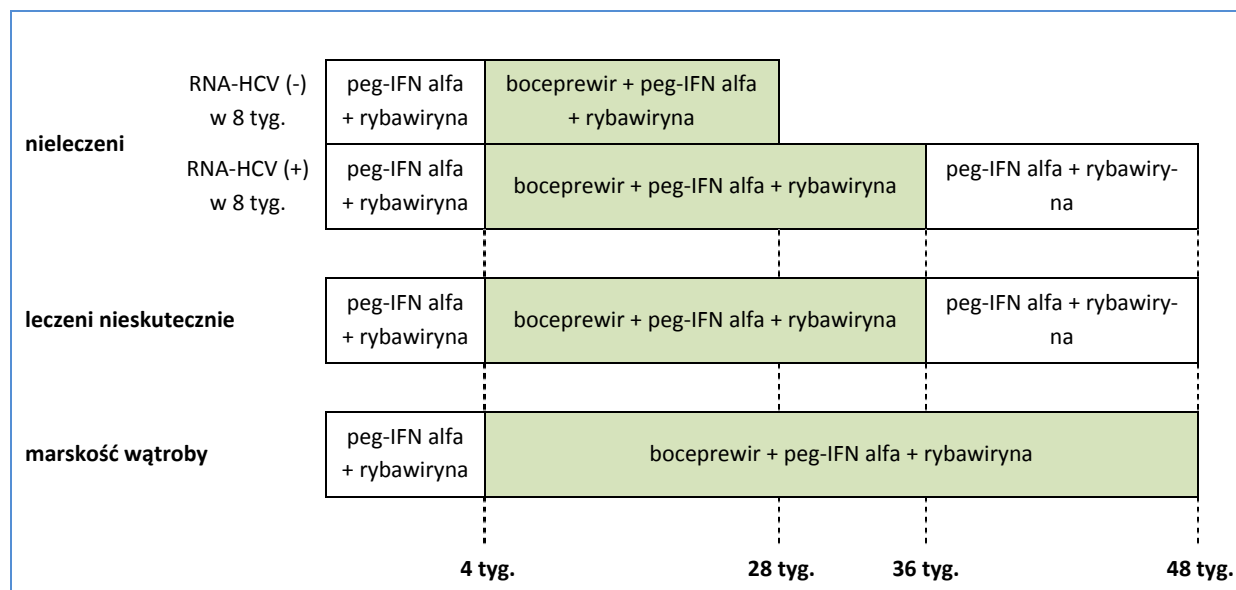
Ponieważ osoby zakażone HCV narażone są na rozwój szeregu powikłań, konieczne jest w tej grupie prowadzenie systematycznych kontroli w kierunku wczesnego wykrywania raka wątrobowokomórkowego. W tym celu co 24 tygodnie należy wykonywać oznaczenia α -fetoproteiny (AFP, z ang. *alpha-fetoprotein*) oraz badanie USG wątroby.

Terapia trójlekowa – interferon z rybawiryną oraz inhibitorami proteaz

Terapia trójlekowa oparta jest na stosowaniu preparatów interferonu alfa łącznie z rybawiryną oraz telaprewirem lub boceprewirem. Czas trwania terapii uzależniony jest od wykorzystywanego inhibitora proteaz oraz statusu wcześniejszego leczenia chorych na przewlekłe WZW typu C (Halota 2011).

Terapia trójlekowa z boceprewirem poprzedzona jest zawsze 4-tygodniwą fazą wprowadzającą, w czasie której chorzy otrzymują preparat interferonu alfa z rybawiryną. Dalszy schemat leczenia podyktowany jest statusem wcześniej zastosowanego leczenia (brak wcześniejszej terapii, brak jej skuteczności lub częściowa odpowiedź). Szczegółowe sposoby leczenia przewlekłego WZW typu C podsumowuje poniższy wykres.

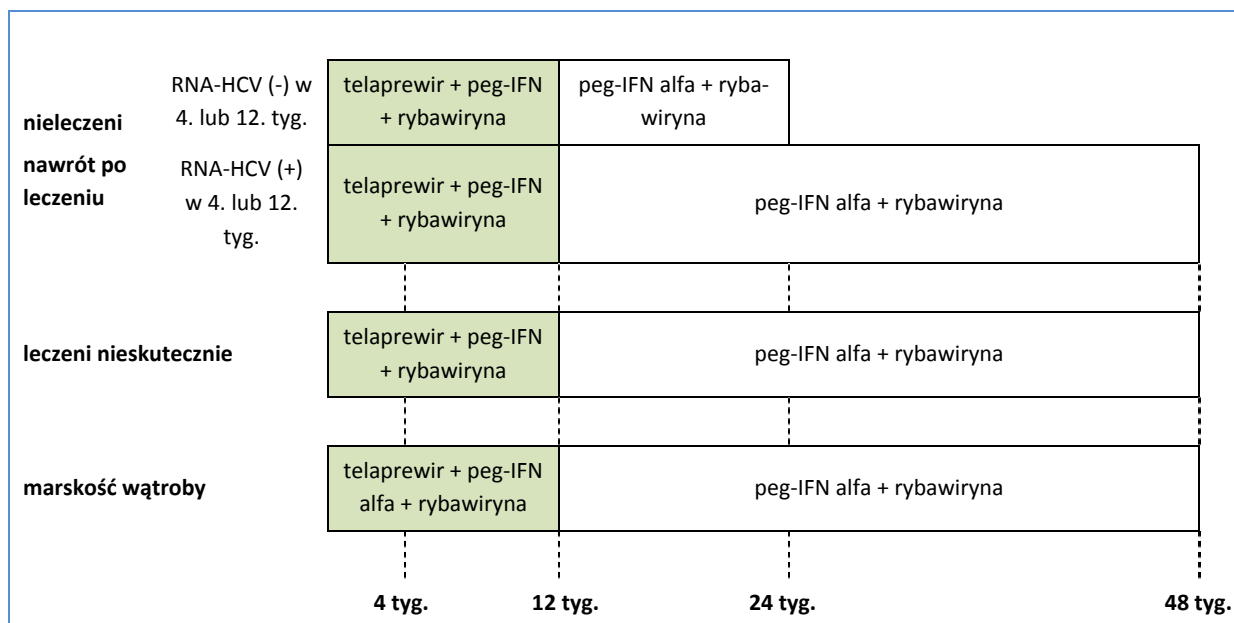
Wykres 4. Schemat terapii trójlekowej z wykorzystaniem boceprewiru (Halota 2011).



W sytuacji stwierdzenia w 12. tygodniu wirerii przekraczającej 100 IU/ml lub wykrycia wirerii w 24. tygodniu, terapię boceprewirem należy przerwać.

Terapia trójlekowa z zastosowaniem telaprewiru, w odróżnieniu od przedstawionej wcześniej strategii, nie wymaga wstępnej fazy leczenia. Niezależnie od grupy chorych, leczenie telaprewirem prowadzi się łącznie z rybawiryną oraz interferonem przez pierwszych 12 tygodni, a następnie kontynuuje przy pomocy interferonu z rybawiryną (Halota 2011). Szczegółowe schematy leczenia przy użyciu telaprewiru, w zależności od grupy chorych, prezentuje poniższy wykres.

Wykres 4. Schemat terapii trójlekowej z wykorzystaniem boceprewiru (Halota 2011).



Terapię telaprewirem przerywa się, jeżeli oznaczona wartość RNA-HCV w 4. lub 12. tygodniu przekroczy 1000 IU/ml. Podobne postępowanie konieczne jest, gdy u chorych leczonych przez 48 tygodni RNA-HCV wykrywalny był 24 lub 36 tygodniu terapii.

1.3 Obecna praktyka kliniczna – terapeutyczny program zdrowotny leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C

Terapia WZW typu C jest procesem długotrwałym oraz kosztownym. W takiej sytuacji istnienie programu terapeutycznego finansowanego ze środków publicznych jest dla większości chorych jedyną szansą na leczenie oraz uniknięcie negatywnych następstw zakażenia HCV.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out text with yellow and black markers]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content with yellow and black markers]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content with yellow and black markers]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1.4 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Incivo (*ChPL Incivo 2012*) telaprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną jest wskazany w leczeniu genotypu 1 przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), którzy nie byli wcześniej leczeni (z ang. *treatment naïve*). Uzgodniony program lekowy ogranicza dodatkowo populację do chorych wykazujący włóknienie wątroby w stadium co najmniej 2 w skali Scheuera oraz u których stwierdza się genotyp TT (homozygoty TT) interleukiny 28B (rs12979860) – populacja refundacyjna.



1.5 Liczebność populacji docelowej (refundacyjnej)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.6 Opis ocenianej interwencji – Incivo®

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 19 marca 2012 roku (*ChPL Incivo 2012*).

1.6.1 Zagadnienia rejestracyjne

Numer pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/11/720/001 opakowanie zawierające 4 butelki, EU/1/11/720/002 opakowanie zawierające 1 butelkę

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 19.09.2011 (opakowanie zawierające 4 butelki); 13.10.2011 (opakowania zawierające 1 butelkę).

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 19.09.2011 r.

1.6.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: bezpośrednio działające środki przeciwwirusowe.

1.6.3 Kod ATC

J05AE11

1.6.4 Dostępne preparaty

Incivo, 375 mg tabletki powlekane.

1.6.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Mechanizm działania

Telaprewir jest inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3-4A, która jest enzymem kluczowym dla replikacji wirusa.

Badania in vitro

Działanie telaprewiru przeciwko HCV. W badaniu replikonu podtypu 1b HCV, wartość IC_{50} telaprewiru przeciwko szczepom typu dzikiego HCV wynosiła 0,354 μ M, podobnie jak w badaniu wirusa zakaźnego podtypu 1a, gdzie wartość IC_{50} wynosiła 0,28 μ M.

Oporność. W badaniu replikonu za pomocą ukierunkowanej mutagenyzy oceniano warianty HCV związane z niepowodzeniem leczenia przeciwwirusowego lub z nawrotem. Warianty V36A/M, T54A/S, R155K/T i A156S charakteryzowały się niższymi poziomami oporności *in vitro* na telaprewir (3- do 25-krotne zwiększenie wartości IC50 telaprewiru), a warianty A156V/T i V36M+R155K charakteryzowały się wyższymi poziomami oporności *in vitro* na telaprewir (> 25-krotne zwiększenie wartości IC50 telaprewiru). W badaniu wariantów replikonów otrzymywane z pochodzących od pacjentów sekwencji otrzymywano podobne wyniki.

Zdolność replikacji *in vitro* wariantów opornych na telaprewir była mniejsza niż wirusów typu dzikiego.

Oporność krzyżowa. Warianty odporne na telaprewir badano pod względem oporności krzyżowej, z zastosowaniem typowych inhibitorów proteazy w systemie replikonów HCV. Replikony z pojedynczymi podstawieniami w pozycjach 155 lub 156 i warianty z podwójnymi podstawieniami w pozycjach 36 i 155 wykazały oporność krzyżową na wszystkie inhibitory proteazy badane z szerokim zakresem wrażliwości. Wszystkie oceniane warianty odporne na telaprewir pozostawały całkowicie wrażliwe na interferon alfa, rybawirynę i typowe nukleozydowe i nienukleozydowe inhibitory polimerazy HCV w systemie replikonu. Brak danych klinicznych dotyczących powtórnie leczonych pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się leczenie oparte na inhibitorze proteazy HCV NS3-4A, taki jak telaprewir, ani nie ma danych o powtarzanych cyklach leczenia telaprewirem.

Właściwości farmakokinetyczne telaprewiru oceniano u zdrowych dorosłych ochotników i u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV. Telaprewir podaje się doustnie wraz z pokarmem w postaci tabletek 375 mg, w dawce 750 mg co 8 godzin przez 12 tygodni w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. Całkowity wpływ telaprewiru jest większy podczas jednoczesnego podawania z peginterferonem alfa i rybawiryną, niż po podaniu samego telaprewiru.

Całkowity wpływ telaprewiru podczas jednoczesnego podawania z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną oraz podczas jednoczesnego podawania z peginterferonem alfa-2b i rybawiryną, jest porównywalny.

Wchłanianie. Po podaniu doustnym telaprewir jest wchłaniany najprawdopodobniej w jelicie cienkim. Nie ma dowodów na wchłanianie w jelicie grubym. Maksymalne stężenie w osoczu po podaniu jednorazowym dawki telaprewiru jest z reguły osiągane po 4-5 godzinach. Badania in vitro przeprowadzone na ludzkich komórkach Caco-2, wskazują, że telaprewir jest substratem glikoproteiny-P (P-gp).

Całkowity wpływ telaprewiru był większy o 20%, jeśli przyjmowano go po bogatym w tłuszcze kalorycznym posiłku (56 g tłuszczu, 928 kcal), niż jeśli przyjmowano go po zwykłym średniokalorycznym posiłku (21 g tłuszczu, 533 kcal). Porównując podawanie po zwykłym średniokalorycznym posiłku, całkowity wpływ (AUC) zmniejszył się o 73%, gdy telaprewir był przyjmowany na czczo, o 26% po niskokalorycznym, wysokobiałkowym posiłku (9 g tłuszczu, 260 kcal) i o 39% po niskokalorycznym, niskotłuszczowym posiłku (3,6 g tłuszczu, 249 kcal). Dlatego telaprewir należy podawać z pokarmem.

Dystrybucja. Telaprewir w około 59% do 76% wiąże się z białkami osocza. Telaprewir wiąże się głównie z kwaśną glikoproteiną α_1 i albuminami.

Po podaniu doustnym reprezentatywną pozorną objętość dystrybucji (V_d) szacuje się na 252 l, z międzyosobniczą zmiennością 72,2%.

Metabolizm. Telaprewir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie w procesach hydrolizy, oksydacji i redukcji. Wykryto wiele metabolitów w kale, osoczu i moczu. Po podaniu doustnym wielokrotnych dawek stwierdzono, że głównymi metabolitami telaprewiru są: R-diastereoizomer telaprewiru (30-krotnie mniej aktywny), kwas pirazynowy i metabolit, który uległ redukcji w wiązaniu α -ketoamidowym telaprewiru (nieczynny).

Badania in vitro z zastosowaniem rekombinowanych izoform ludzkiego cytochromu P450 (CYP), wskazują, że CYP3A4 był główną izoformą CYP warunkującą metabolizm telaprewiru w cytochromach. W metabolizmie mogą brać udział również inne enzymy. Badania z zastosowaniem rekombinowanych supersomów ludzkiego CYP wykazały, że telaprewir był inhibitorem CYP3A4, a zależne od czasu i stężenia hamowanie CYP3A4 przez telaprewir stwierdzono w ludzkich mikrosomach wątrobowych. Nie stwierdzono w in vitro znaczącego hamowania przez telaprewir izoenzymów CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6. Na podstawie wyników badań interakcji lekowych w badaniach klinicznych nie można wykluczyć indukcji enzymów metabolicznych. Nie wiadomo czy telaprewir jest substratem, induktorem czy inhibitorem białek transportowych innych niż P-gp.

Eliminacja. Po podaniu doustnym zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki 750 mg znakowanego izotopem ^{14}C telaprewiru, 90% całkowitej radioaktywności wykrywa się w kale, w moczu i wydycha-

nym powietrzu w ciągu 96 godzin od podania. Mediana odzysku podanej dawki promieniotwórczej wynosi około 82% w kale, 9% w wydychanym powietrzu i 1% w moczu. Udział niezmienionego telaprewiru znakowanego ^{14}C i VRT-127394 w całkowitej radioaktywności wykrytej w kale wynosi odpowiednio 31,8% i 18,7%.

Po podaniu doustnym pozorny, całkowity klirens (Cl/F) szacuje się na 32,4 l/h ze zmiennością międzypersonalną 27,2%. Średni okres półtrwania po pojedynczej doustnej dawce 750 mg telaprewiru mieścił się zwykle w zakresie od 4,0 do 4,7 godzin. Efektywny okres półtrwania w stanie stacjonarnym wynosi około 9-11 godzin.

Liniowość lub nieliniowość. Całkowity wpływ (AUC) telaprewiru zwiększał się nieco bardziej niż proporcjonalnie do dawki, jeśli pojedynczą dawkę 375 mg do 1 875 mg podawano z pokarmem, prawdopodobnie z powodu wysycenia szlaków metabolicznych lub transporterów wypierających.

Zwiększenie dawki z 750 mg co 8 godzin do 1 875 mg co 8 godzin w badaniu dawek wielokrotnych powodowało mniej niż proporcjonalne do dawki zwiększenie (tj. około 40%) całkowitego wpływu telaprewiru na organizm.

Szczególne grupy pacjentów.

Dzieci i młodzież

Obecnie nie ma dostępnych danych dotyczących dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę telaprewiru badano po podaniu pojedynczej dawki 750 mg osobom niezakażonym HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). Średnie C_{max} i AUC telaprewiru były odpowiednio o 10% i 21% większe niż u zdrowych osób.

Zaburzenia czynności wątroby

Telaprewir jest metabolizowany głównie w wątrobie. Całkowity wpływ telaprewiru w stanie stacjonarnym był o 15% mniejszy u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg Child-Pugh, punktacja 5-6) w porównaniu ze zdrowymi osobami. Całkowity wpływ telaprewiru w stanie stacjonarnym był o 46% mniejszy u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh, 7-9 punktów) niż u zdrowych osób. Wpływ na stężenia niezwiązanego telaprewiru jest nieznany.

Płeć

Wpływ płci na farmakokinetykę telaprewiru oceniano wykorzystując dane farmakokinetyczne populacji uczestniczącej w badaniach produktu Incivo II i III fazy. Nie stwierdzono znaczącego wpływu płci.

Rasa

Populacyjna analiza farmakokinetyki produktu Incivo u osób z zakażeniem HCV wykazała, że całkowity wpływ telaprewiru był podobny u osób rasy czarnej i białej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne dane farmakokinetyczne, dotyczące stosowania produktu Incivo u pacjentów z zakażeniem HCV w wieku powyżej 65 lat, są ograniczone. Brak danych u pacjentów w wieku powyżej 70 lat.

1.6.6 Wskazania

Incivo, w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, jest wskazany w leczeniu genotypu 1. przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby):

- którzy nie byli wcześniej leczeni;
- którzy byli wcześniej leczeni interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, włącznie z pacjentami z nawrotami, częściową odpowiedzią na leczenie i z brakiem odpowiedzi na leczenie.

1.6.7 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem INCIVO powinno być rozpoczęte i monitorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Produkt Incivo należy podawać w dawce 750 mg (dwie powlekane tabletki 375 mg) doustnie co 8 godzin, razem z posiłkiem (całkowita dawka dobową wynosi 6 tabletek, czyli 2 250 mg). Stosowanie produktu Incivo bez posiłku lub nieprzestrzeganie zalecanych przerw w dawkowaniu, może prowadzić do zmniejszenia stężenia telaprewiru w osoczu i zmniejszenia skuteczności produktu Incivo.

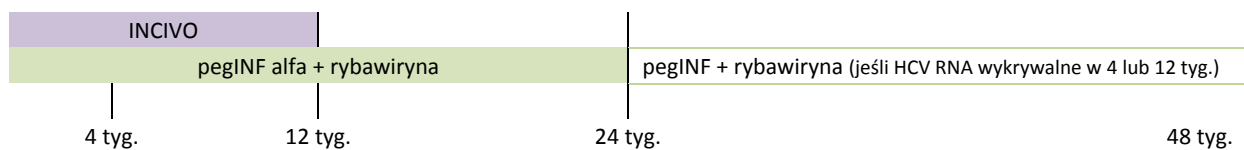
Incivo należy podawać w skojarzeniu z rybawiryną i peginterferonem alfa-2a lub 2b. W celu uzyskania szczegółowych informacji dotyczących dawkowania peginterferonu alfa i rybawiryny należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.

Czas trwania leczenia – dorośli pacjenci wcześniej nieleczeni oraz pacjenci wcześniej leczeni z nawrotem choroby

Leczenie produktem Incivo należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni (wykres poniżej).

- Pacjenci z niewykrywalnym poziomem kwasu rybonukleinowego wirusa zapalenia wątroby typu C (RNA HCV) w tygodniach 4. i 12., otrzymują przez dodatkowe 12 tygodni tylko peginterferon alfa i rybawirynę, łącznie przez okres 24 tygodni.
- Pacjenci z wykrywalnym RNA HCV w 4. lub w 12. tygodniu, otrzymują przez dodatkowe 36 tygodni tylko peginterferon alfa i rybawirynę, łącznie przez okres 48 tygodni.
- Wszystkim pacjentom z marskością wątroby, niezależnie od tego, czy RNA HCV jest wykrywalne w tygodniach 4. lub 12., zaleca się dodatkowe 36 tygodni stosowania peginterferonu alfa i rybawiryny. Łączny zalecany czas trwania leczenia wynosi 48 tygodni.

Wykres 5. Długość okresu leczenia dorosłych pacjentów nieleczonych oraz leczonych wcześniej z nawrotem choroby.

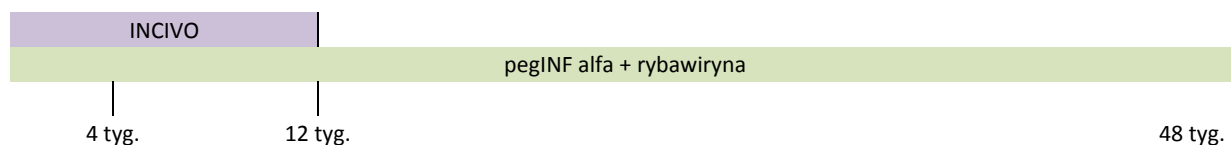


W celu określenia czasu trwania leczenia należy kontrolować poziom RNA HCV w tygodniach 4. i 12. W badaniach III fazy stosowano czuły test czasu rzeczywistego PCR z limitem ilościowym 25 j.m./ml i limitem wykrywalności 10-15 j.m./ml w celu określenia czy RNA HCV jest wykrywalne. Wykrywalne RNA HCV poniżej dolnego limitu ilościowego testu nie należy uznawać za „niewykrywalne”, przy podejmowaniu decyzji dotyczącej czasu trwania leczenia, gdyż może to skutkować zbyt krótkim czasem leczenia i większym odsetkiem nawrotów.

Czas trwania leczenia – dorośli pacjenci wcześniej leczeni z częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi

Leczenie produktem Incivo należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni, po czym należy podawać peginterferon alfa i rybawirynę (bez produktu Incivo), łącznie przez okres 48 tygodni (patrz poniżej).

Wykres 6. Czas trwania leczenia pacjentów wcześniej leczonych z wcześniejszą częściową odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi.



Należy kontrolować poziom RNA HCV w tygodniach 4. i 12. W tabeli poniżej przedstawiono wytyczne dotyczące przerwania leczenia produktem INCIVO, peginterferonem alfa i rybawiryną.

Wszyscy pacjenci

Jest mało prawdopodobne, że u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną nastąpi trwała odpowiedź wirusologiczna (z ang. *sustained virologic response*, SVR) i dlatego zaleca się, aby pacjenci z RNA HCV > 1 000 j.m./ml w tygodniu 4. lub tygodniu 12. przegrali leczenie.

Tabela 6. Wytyczne dotyczące przerwania leczenia produktem Incivo, peginterferonem alfa i rybawiryną.

Produkt leczniczy	RNA HCV > 1000 j.m./ml w 4 tyg. leczenia	> 1000 j.m./ml w 12 tyg. leczenia
Incivo	na stałe odstawić	zakończyć podawanie Incivo
Peginterferon alfa i rybawiryna	na stałe odstawić	

W badaniach III fazy u żadnego z pacjentów z RNA HCV > 1 000 j.m./ml w 4. lub 12. tygodniu ciągłego leczenia peginterferonem alfa i rybawiryną nie występowała trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR). Wśród wcześniej nieleczonych pacjentów w badaniach III fazy, u 4 z 16 (25%) pacjentów z RNA HCV pomiędzy 100 j.m./ml a 1 000 j.m./ml w tygodniu 4. wystąpiła SVR. Wśród pacjentów z RNA HCV pomiędzy 100 j.m./ml a 1 000 j.m./ml w tygodniu 12. u 2 z 8 (25%) pacjentów wystąpiła SVR.

U pacjentów wcześniej niereagujących na leczenie należy rozważyć wykonanie dodatkowego badania RNA HCV pomiędzy tygodniami 4. i 12. Jeśli stężenie RNA HCV wyniesie > 1 000 j.m./ml, należy przerwać leczenie produktem Incivo, peginterferonem alfa oraz rybawiryną.

U pacjentów leczonych w sumie przez 48 tygodni należy przerwać leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną, jeśli RNA HCV jest wykrywalne w 24. lub 36. tygodniu.

Produkt Incivo należy podawać w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, aby uniknąć niepowodzenia leczenia.

W celu uniknięcia niepowodzenia leczenia nie wolno zmniejszać dawki ani przerywać stosowania produktu Incivo.

Jeśli leczenie produktem Incivo zostanie przerwane z powodu działań niepożądanych lub niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej, nie należy wznawiać podawania produktu Incivo.

Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny w zakresie modyfikowania dawkowania, przerywania, odstawiania i wznawiania leczenia tymi produktami leczniczymi.

Pacjenta należy poinformować, że jeśli od pominięcia jednej dawki produktu Incivo upłynęło nie więcej niż 4 godziny od zwykłej pory przyjmowania leku, konieczne jest przyjęcie przepisanej dawki produktu Incivo tak szybko, jak to możliwe, wraz z posiłkiem. Jeśli upłynęły więcej niż 4 godziny od zwykłej pory przyjmowania produktu Incivo, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Incivo u pacjentów z HCV i umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min). U pacjentów bez HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie stwierdzono klinicznie istotnej zmiany całkowitego wpływu telaprewiru na organizm. Dlatego nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu Incivo u pacjentów z HCV z zaburzeniami czynności nerek.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Incivo u pacjentów hemodializowanych.

Należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny w przypadku pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Incivo nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C wg skali Child-Pugh, ≥ 7 punktów) ani u pacjentów z niewyrównaną czynnością wątroby. Nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu Incivo u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugh, 5-6 punktów).

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny, które są przeciwwskazane, jeśli pacjent ma ≥ 6 punktów w skali Child-Pugh.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania produktu Incivo u pacjentów z HCV w wieku powyżej 65 lat są ograniczone.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Incivo u dzieci w wieku do 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Należy pouczyć pacjenta, że tabletki należy połykać w całości (tzn. pacjent nie powinien tabletki żuć, łamać ani rozpuszczać).

1.6.8 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w składzie preparatu.

Jednoczesne podawanie z substancjami czynnymi, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych. Do tych substancji czynnych zalicza się alfuzosyna, amiodaron, beprydyl, chinidyna, astemizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, pochodne alkaloidów sporyszu (dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina i metyloergonowina), lowastatyna, symwastatyna, atorwastatyna, sildenafil lub tadalafil (tylko, gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego) oraz podawany doustnie midazolam lub triazolam.

Jednoczesne podawanie produktu z lekami przeciwartmicznymi klasy Ia lub III, z wyjątkiem lidokainy podawanej dożylnie.

Jednoczesne podawanie produktu Incivo z substancjami czynnymi, które indukują w znacznym stopniu aktywność CYP3A, np. ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), karbamazepina, fenytoina i fenobarbital, co może prowadzić do zmniejszenia całkowitego wpływu produktu Incivo na organizm i utraty jego skuteczności.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa oraz rybawiryny, w celu uzyskania informacji o przeciwwskazaniach, gdyż produkt Incivo zawsze stosuje się w skojarzeniu z tymi lekami.

1.6.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężka wysypka

Zgłaszano przypadki ciężkiej wysypki podczas skojarzonej terapii produktem Incivo. W badaniach fazy II i III kontrolowanych z zastosowaniem placebo, ciężka wysypka (głównie typu wypryskowego i świądowego, obejmująca więcej niż 50% powierzchni ciała) występowała u 4,8% pacjentów, którzy otrzymywali Incivo w terapii skojarzonej, a u 0,4% pacjentów otrzymujących peginterferon alfa i rybawirynę.

5,8% pacjentów przerwało z powodu występującej wysypki stosowanie tylko produktu Incivo, 2,6% pacjentów przerwało z powodu występującej wysypki stosowanie leczenia skojarzonego produktem Incivo, a nikt z pacjentów otrzymujących peginterferon alfa i rybawirynę.

W badaniach II i III fazy, kontrolowanych z zastosowaniem placebo, u 0,4% pacjentów podejrzewano wystąpienie osutki polekowej z eozynofilią i objawami narządowymi - zespół **DRESS** (z ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). U mniej niż 0,1% pacjentów stosujących Incivo w badaniach klinicznych wystąpił **zespół Stevensa-Johnsona**. Wszystkie te reakcje ustąpiły po odstawieniu leczenia.

Objawami zespołu DRESS są osutka polekowa z eozynofilią, związane z jednym lub kilkoma z następujących objawów: gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy oraz zajęcie narządów wewnętrznych (wątroby, nerek, płuc). Może on wystąpić w każdym czasie od rozpoczęcia leczenia, chociaż najczęściej przypadków stwierdzano między szóstym a dziesiątym tygodniem leczenia produktem Incivo.

Lekarz zlecający leczenie powinien upewnić się, że pacjent jest szczegółowo poinformowany o ryzyku ciężkiej wysypki oraz o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem, jeśli wysypka pojawi się lub nasili. Każdą wysypkę należy obserwować, aż do czasu jej ustąpienia, czy nie następuje zaostrenie. Wysypka może utrzymywać się do kilku tygodni. Inne leki związane z występowaniem ciężkich reakcji skórnych należy stosować z ostrożnością podczas leczenia skojarzonego Incivo, aby uniknąć niepewności, który z produktów leczniczych mógł przyczynić się do wywołania ciężkiej reakcji skórnej.

W tabeli poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące kontrolowania reakcji skórnych i przerywania leczenia produktem Incivo, rybawiryną i peginterferonem alfa.

Tabela 7. Wytyczne dotyczące kontrolowania reakcji skórnych i przerywania leczenia produktem Incivo, rybawiryną i peginterferonem alfa.

Rozległość i cechy reakcji skórnych	Zalecenia dotyczące kontrolowania reakcji skórnych i przerywania leczenia produktem Incivo, rybawiryną i peginterferonem alfa w przypadku ciężkiej wysypki
Lekka wysypka: zlokalizowane wykwity skórne i (lub) wykwity skórne o ograniczonym rozmieszczeniu (do kilku ognisk na ciele)	Do czasu ustąpienia wysypki obserwować, czy objawy nie nasilają się lub nie występują objawy narządowe.
Umiarkowanie ciężka wysypka: rozsiana wysypka ≤ 50% powierzchni ciała	Do czasu ustąpienia wysypki obserwować, czy objawy nie nasilają się lub nie występują objawy narządowe. Należy rozważyć konsultację ze specjalistą dermatologiem. Jeśli wysypka umiarkowanie ciężka nasila się, należy rozważyć trwałe odstawienie produktu Incivo. Jeśli nie stwierdzi się poprawy w ciągu 7 dni od odstawienia produktu Incivo, należy przerwać stosowanie rybawiryny. Może być konieczne wcześniejsze przerwanie stosowania rybawiryny, jeśli wysypka pogarsza się mimo odstawienia telaprewiru. Peginterferon alfa można stosować dalej, chyba że wskazane jest jego odstawienie ze względów medycznych. Jeśli wysypka umiarkowanie ciężka postępuje do ciężkiej (≥ 50% powierzchni ciała), należy na stałe odstawić produkt Incivo.
Ciężka wysypka: wysypka obejmująca > 50% powierzchni ciała lub związana z istotnymi objawami układowymi, owrzodzeniem błon śluzowych, zmianami obrączkowymi (rumień wielopostaciowy), oddzielaniem naskórka	Natychmiast i na stałe odstawić produkt INCIVO. Zalecana konsultacja ze specjalistą dermatologiem. Do czasu ustąpienia wysypki obserwować, czy objawy nie nasilają się lub nie występują objawy układowe. Stosowanie peginterferonu alfa i rybawiryny można kontynuować. Jeśli nie stwierdzi się poprawy w ciągu 7 dni od odstawienia produktu INCIVO, należy rozważyć kolejne lub jednoczesne przerwanie stosowania lub odstawienie rybawiryny i (lub) peginterferonu alfa. Jeśli jest to medycznie wskazane, może być konieczne wcześniejsze przerwanie lub odstawienie peginterferonu alfa lub rybawiryny.
Podejrzenie lub rozpoznanie uogólnionych wykwitów pęcherzowych, zespołu DRESS, zespołu Stevensa-Johnsona lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka, ostrej uogólnionej osutki krostkowej, rumienia wielopostaciowego	Natychmiast i na stałe odstawić produkt INCIVO, peginterferon alfa i rybawirynę. Należy skonsultować ze specjalistą dermatologiem.

Jeśli odstawiono produkt Incivo, nie należy wznawiać jego stosowania.

Należy również zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny, w celu uzyskania informacji o ciężkich reakcjach skórnych występujących podczas stosowania tych leków.

Niedokrwiłość

W badaniach II i III fazy, kontrolowanych z zastosowaniem placebo, całkowita częstość występowania i nasilenie niedokrwiłości były większe podczas skojarzonego leczenia produktem Incivo niż podczas

stosowania wyłącznie peginterferonu alfa i rybawiryny. Wartości stężenia hemoglobiny < 10 g/dl stwierdzano u 34% pacjentów, którzy otrzymywali Incivo w leczeniu skojarzonym i u 14% pacjentów, którzy otrzymywali peginterferon alfa i rybawirynę.

Wartości stężenia hemoglobiny < 8,5 g/dl stwierdzano u 8% pacjentów, którzy otrzymywali Incivo w leczeniu skojarzonym, a u 2% pacjentów, którzy otrzymywali peginterferon alfa i rybawirynę.

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny następuje po pierwszych 4 tygodniach leczenia, a najniższe wartości występują pod koniec podawania produktu Incivo. Stężenie hemoglobiny stopniowo zwiększa się po zakończeniu podawania Incivo.

Należy regularnie monitorować stężenie hemoglobiny przed rozpoczęciem i w trakcie skojarzonego leczenia produktem Incivo.

Podczas leczenia niedokrwistości należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny, w celu uzyskania informacji o zaleceniach dotyczących zmniejszania jej dawki.

Jeśli trwale odstawia się rybawirynę w związku z niedokrwistością, należy również na stałe odstawić produkt Incivo. Jeśli produkt Incivo jest odstawiany z powodu niedokrwistości, pacjenci mogą kontynuować leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną. Leczenie rybawiryną może być wznowione zgodnie z zaleceniami dotyczącymi modyfikacji dawkowania tego leku. Nie należy zmniejszać dawki produktu Incivo, a także nie wznowiać leczenia produktem Incivo po jego odstawieniu.

Ciąża i konieczna antykoncepcja

Produkt Incivo zawsze stosuje się w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, dlatego przeciwwskazania i środki ostrożności dotyczące tych produktów leczniczych odnoszą się do leczenia skojarzonego.

Stwierdzano występowanie poważnych wad rozwojowych i (lub) szkodliwy wpływ na płód u wszystkich gatunków zwierząt poddawanych działaniu rybawiryny, dlatego należy zachować wyjątkową ostrożność, aby zapobiec ciąży u pacjentek oraz u partnerek pacjentów.

Konieczne jest, aby zarówno pacjentki w wieku rozrodczym i ich partnerzy, jak i pacjenci i ich partnerki, stosowali dwie skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Incivo i później, zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny, jak opisano poniżej.

Hormonalne środki antykoncepcyjne można nadal stosować, lecz mogą one nie być w pełni skuteczne podczas przyjmowania Incivo i do dwóch miesięcy od zakończenia przyjmowania Incivo. W tym okresie kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować dwie skuteczne niehormonalne metody antykoncepcji. Dwa miesiące po zakończeniu leczenia produktem Incivo, hormonalne środki antykoncepcyjne będą znowu odpowiednie jako jedna z dwóch metod koniecznych do zapewnienia skutecznej antykoncepcji.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Wyniki badania przeprowadzonego u zdrowych ochotników wykazały umiarkowany wpływ telaprewiru w dawce 1 875 mg podawanej co 8 godzin na odstęp QTcF z dostosowanym placebo największym średnim zwiększeniem wartości o 8,0 ms (90% CI: 5,1-10,9). Całkowity wpływ podczas podawania tej dawki był porównywalny do wpływu u pacjentów zakażonych HCV, otrzymujących produkt Incivo w dawce 750 mg co 8 godzin w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. Potencjalne znaczenie kliniczne tego faktu nie jest pewne.

Należy zachować ostrożność stosując produkt Incivo jednocześnie z lekami przeciwarrytmicznymi klasy Ic - propafenonem i flekainidem, w tym prowadzić właściwą obserwację kliniczną i kontrolę EKG.

Zaleca się zachowanie ostrożności, jeśli produkt Incivo przepisuje się jednocześnie z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT oraz będącymi substratami CYP3A, takimi jak: erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, pozakonazol, worykonazol, ketokonazol, takrolimus, salmeterol. Należy unikać jednoczesnego podawania produktu Incivo i domperydony. Incivo może zwiększać stężenie jednocześnie podawanego produktu leczniczego, co może skutkować zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych związanych z sercem. Jeżeli uzna się, że jednoczesne stosowanie takiego produktu leczniczego z produktem Incivo jest bezwzględnie konieczne, zaleca się kontrolowanie stanu klinicznego pacjenta, w tym badanie EKG.

Należy unikać stosowania produktu Incivo, jeśli u pacjenta lub u kogoś z jego rodziny stwierdzono wrodzone wydłużenie odstępu QT lub w wywiadzie rodzinnym występował nagły zgon. Jeżeli u takiego pacjenta zastosowanie produktu Incivo jest bezwzględnie konieczne, zaleca się ściśle kontrolowanie stanu klinicznego pacjenta, włącznie z badaniem EKG.

Incivo należy stosować ostrożnie, jeśli u pacjenta:

- występowało w przeszłości nabyte wydłużenie odstępu QT;
- występuje istotna klinicznie bradykardia (utrzymujący się rytm < 50 uderzeń na minutę);

- występowała w przeszłości niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory;
- konieczne jest stosowanie produktów leczniczych wydłużających odstępn QT, ale nie metabolizowanych głównie z udziałem CYP3A4 (np. metadon).

Pacjentów tych należy dokładnie kontrolować, włącznie z badaniem EKG.

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem Incivo należy kontrolować, czy nie występują zaburzenia elektrolitowe (np. hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia) i w razie konieczności korygować.

Badania laboratoryjne

Należy oznaczać poziom RNA HCV w tygodniach 4. i 12. oraz jeśli to wskazane klinicznie (patrz również: zalecenia dotyczące przerywania leczenia produktem Incivo).

Przed rozpoczęciem terapii skojarzonej produktem Incivo należy u każdego pacjenta wykonać następujące badania laboratoryjne: morfologia krwi z rozmazem, stężenie elektrolitów, stężenie kreatyniny w surowicy, testy czynności wątroby, TSH, kwas moczowy.

Poniżej podano wartości początkowe poszczególnych parametrów, zalecane przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego produktem Incivo:

- stężenie hemoglobiny: ≥ 12 g/dl (kobiety); ≥ 13 g/dl (mężczyźni);
- liczba płytek krwi $\geq 90\ 000/\text{mm}^3$;
- całkowita liczba neutrofilów $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$;
- uregulowana czynność tarczycy (TSH);
- wyliczony klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min;
- stężenie potasu $\geq 3,5$ mmol/l.

Zaleca się wykonywanie badań hematologicznych (z różnicowaniem leukocytów) w tygodniach 2., 4., 8. i 12. oraz później, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Badania parametrów chemicznych krwi (elektrolity, kreatynina w surowicy, kwas moczowy, enzymy wątrobowe, bilirubina, TSH) zaleca się wykonywać tak często, jak badania hematologiczne lub jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa oraz rybawiryny, zawierającymi wskazówki dotyczące testów ciążowych.

Stosowanie Incivo w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b

Wszystkie badania III fazy przeprowadzono z peginterferonem alfa-2a w skojarzeniu z Incivo i rybawiryną. Brak danych dotyczących zastosowania Incivo w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b u pacjentów wcześniej leczonych, a dane dotyczące pacjentów wcześniej nieleczonych są ograniczone. Wśród wcześniej nieleczonych pacjentów, którym podawano peginterferon alfa-2a i rybawirynę (n = 80) lub peginterferon alfa-2b i rybawirynę (n = 81) w skojarzeniu z Incivo, w otwartym badaniu odsetek SVR był podobny. Jednak u pacjentów leczonych peginterferonem alfa-2b częściej występował przełom wirusologiczny i rzadziej spełniali oni kryteria konieczne do skrócenia całkowitego czasu leczenia.

Ogólne

Nie stosować produktu Incivo w monoterapii i przepisywać go wyłącznie w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Incivo należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny.

Brak danych klinicznych dotyczących powtórnego leczenia pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się leczenie polegające na podawaniu inhibitora proteazy HCV NS3-4A.

Niewystarczająca odpowiedź wirusologiczna

U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną należy odstawić leczenie.

Zastosowanie produktu Incivo w leczeniu zakażeń innymi genotypami HCV

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z genotypami HCV innymi niż 1. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Incivo u pacjentów z genotypami HCV innymi niż genotyp 1.

Zaburzenia czynności nerek

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) ani u pacjentów hemodializowanych.

Należy zapoznać się z punktem 4.4 Badania laboratoryjne. Należy również zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny odnośnie pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano stosowania produktu Incivo u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh, ≥ 10 punktów) lub z cechami niewyrównania czynności wątroby i nie jest on zalecany do stosowania w tych grupach pacjentów.

Nie badano stosowania produktu Incivo u pacjentów z zakażeniem HCV i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh, 7-9 punktów). U pacjentów bez HCV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzano zmniejszenie całkowitego wpływu telaprewiru na organizm. Nie ustalono odpowiedniej dawki produktu Incivo u pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Incivo u tych pacjentów.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny, gdyż produkt Incivo zawsze stosuje się w skojarzeniu z tymi lekami.

Pacjenci poddawani przeszczepieniu narządów

Brak danych klinicznych dotyczących pacjentów w okresie okołotransplantacyjnym z przeszczepami wątroby lub innych narządów, leczonych produktem Incivo w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną.

Jednoczesne zakażenie HCV i HIV (ludzki wirus niedoboru odporności)

Istnieją ograniczone dane z trwającego badania oceniającego stosowanie Incivo w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną u pacjentów z HCV wcześniej nieleczonych, którzy albo nie są leczeni przeciw wirusowi HIV, albo są leczeni efawirenzem lub atazanawirem z rytonawirem w skojarzeniu z fumaranem tenofowiru dyzoproksylu i emtricytabiną lub lamiwudyną.

Jednoczesne zakażenie HCV i HBV (wirus zapalenia wątroby typu B)

Brak danych dotyczących stosowania produktu Incivo u pacjentów zakażonych jednocześnie HCV i HBV.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Incivo u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat, gdyż nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej populacji.

Choroby tarczycy

Podczas leczenia skojarzonego Incivo może zwiększyć się stężenie tyreotropiny (TSH), co może wskazywać na nasilenie lub nawrót występującej wcześniej niedoczynności tarczycy lub na nowe zachorowanie na niedoczynność tarczycy. Należy badać stężenie TSH przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia skojarzonego Incivo i w razie konieczności odpowiednio leczyć, uwzględniając możliwość modyfikacji terapii uzupełniającej hormony tarczycy u pacjentów z występującą wcześniej niedoczynnością.

Ważne informacje o niektórych składnikach produktu Incivo

Jedna tabletkę produktu leczniczego zawiera 2,3 mg sodu, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

1.6.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**Ciąża**

Brak danych dotyczących stosowania produktu INCIVO u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach są niewystarczające, aby ocenić szkodliwy wpływ na reprodukcję u ludzi. Nie zaleca się stosowania INCIVO w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Przeciwwskazania i ostrzeżenia dotyczące peginterferonu alfa i rybawiryny obowiązują podczas leczenia skojarzonego, ponieważ produkt INCIVO zawsze stosuje się jednocześnie z tymi produktami leczniczymi.

Z powodu skojarzonego leczenia produktem Incivo z peginterferonem alfa i rybawiryną konieczne jest, aby pacjentki w wieku rozrodczym i ich partnerzy, jak również pacjenci i ich partnerki stosowali w tym okresie dwie skuteczne metody antykoncepcji. Po zakończeniu leczenia produktem Incivo należy przestrzegać opisanych poniżej zaleceń dotyczących antykoncepcji zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny.

Hormonalne środki antykoncepcyjne można nadal stosować, lecz mogą nie być w pełni skuteczne podczas i do dwóch miesięcy po zakończeniu przyjmowania Incivo.

W tym okresie kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować dwie skuteczne niehormonalne metody antykoncepcji. Dwa miesiące po zakończeniu leczenia produktem Incivo hormonalne środki antykoncepcyjne będą znowu odpowiednie jako jedna z dwóch metod koniecznych do zapewnienia skutecznej antykoncepcji.

W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego rybawiryny i peginterferonu alfa.

Karmienie piersią

Telaprewir i jego główny metabolit przenika do mleka szczurów. Nie wiadomo, czy telaprewir przenika do mleka ludzkiego. Karmienie piersią należy przerwać przed rozpoczęciem leczenia, ze względu na możliwe wystąpienie u karmionych piersią dzieci działań niepożądanych wywołanych skojarzonym stosowaniem peginterferonu alfa i rybawiryny. Patrz także Charakterystyka Produktu Leczniczego rybawiryny.

Płodność

W badaniach na szczurach nie stwierdzono wpływu produktu Incivo na płodność.

1.6.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Telaprewir jest metabolizowany w wątrobie z udziałem cytochromu CYP3A i jest substratem glikoproteiny-P (P-gp). W metabolizmie mogą brać udział także inne enzymy. Jednoczesne podawanie Incivo i produktów leczniczych, które indukują działanie CYP3A i (lub) P-gp, może prowadzić do zmniejszenia stężenia telaprewiru w osoczu. Jednoczesne podawanie Incivo i produktów leczniczych, które hamują działanie CYP3A i (lub) P-gp, może zwiększać stężenia telaprewiru w osoczu. Podawanie produktu Incivo może zwiększać całkowity wpływ na organizm produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A lub P-gp, co może nasilać lub wydłużać ich działania lecznicze i niepożądane. Nie wiadomo czy telaprewir jest substratem, induktorem czy inhibitorem białek transportowych innych niż P-gp.

Na podstawie obserwacji interakcji lekowych w badaniach klinicznych nie można wykluczyć indukcji enzymów metabolicznych przez telaprewir.

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

Przeciwwskazania do jednoczesnego stosowania leków

Nie podawać produktu Incivo jednocześnie z substancjami czynnymi, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych, takich jak niemiarowość (np. amiodaron, astemizol, beprydyl, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, terfenadyna), skurcz obwodowych naczyń krwionośnych lub niedokrwienie (np. dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina i metyloergonowina), miopatia, w tym rabdomioliza (np. lowastatyna, symwastatyna, atorwastatyna), przedłużona lub nasilona sedacja lub depresja oddechowa (np. podawany doustnie midazolam lub triazolam), niedociśnienie lub niemiarowość (np. alfuzosyna i sildenafil stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego).

Nie podawać produktu Incivo jednocześnie z lekami przeciwartmicznymi klasy Ia lub III, z wyjątkiem lidokainy podawanej dożylnie.

Należy zachować ostrożność stosując produkt Incivo jednocześnie z lekami przeciwartmicznymi klasy Ic - propafenonem i flekainidem, w tym prowadzić właściwą obserwację kliniczną i kontrolę EKG.

Ryfampicyna

Ryfampicyna zmniejsza pole pod krzywą AUC telaprewiru w osoczu o około 92%. Dlatego nie należy podawać produktu Incivo razem z ryfampicyną.

Ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)

Stężenie telaprewiru w osoczu może się zmniejszać podczas jednoczesnego stosowania preparatów z ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). Dlatego nie należy podawać preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny podczas leczenia produktem Incivo.

Karbamazepina, fenytoina i fenobarbital

Jednoczesne podawanie z induktorami może prowadzić do zmniejszenia całkowitego wpływu telaprewiru na organizm i ryzyka zmniejszenia skuteczności. Przeciwwskazane jest stosowanie silnych induktorów CYP3A, takich jak: karbamazepina, fenytoina i fenobarbital.

Słabe i umiarkowane induktory CYP3A

Należy unikać stosowania słabych i umiarkowanych induktorów CYP3A u pacjentów wcześniej niereagujących na leczenie (częściowa odpowiedź lub brak odpowiedzi na peginterferon alfa i rybawirynę), chyba że podane są szczegółowe zalecenia dotyczące dawkowania (patrz tabela poniżej).

Inne skojarzenia leków

Tabela poniżej przedstawia zalecenia dawkowania wynikające z interakcji z produktem Incivo. Zalecenia te opierają się na wynikach badań interakcji lub na prognozach interakcji wynikających ze spodziewanego nasilenia interakcji i możliwości wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lub utraty skuteczności.

Tabela 8. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i zalecenia dotyczące dawkowania.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Leki przeciwartymiczne		
Lidokaina (podawana dożylnie)	↑ lidokaina hamowanie CYP3A	Należy zachować ostrożność i obserwować stan kliniczny pacjenta, jeśli lidokainę podaje się dożylnie w leczeniu ostrych arytmii komorowych.
Digoksyna*	↑ digoksyna AUC 1,85 (1,70-2,00) C _{max} 1,50 (1,36-1,65) wpływ na transport P-gp w przewodzie pokarmowym	W początkowym okresie digoksynę należy przepisywać w możliwie najmniejszej dawce. Stężenia digoksyny w surowicy należy kontrolować, aby można było odpowiednio dostosować dawkę w celu osiągnięcia pożądanego działania klinicznego.
Antybiotyki		
Klarytromycyna Erytromycyna Telitromycyna Troleandomycyna	↑ telaprewir ↑ antybiotyki hamowanie CYP3A	Należy zachować ostrożność i obserwować stan kliniczny pacjenta podczas jednoczesnego podawania z Incivo. Stwierdzono wydłużenie odstępu QT i częstoskurcz komorowy typu <i>torsade de pointes</i> u pacjentów stosujących klarytromycynę i erytromycynę. Obserwowano wydłużenie odstępu QT u pacjentów stosujących telitromycynę.
Leki przeciwzakrzepowe		
Warfaryna	↑ lub ↓ warfaryna modulowanie aktywności enzymów metabolicznych	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas jednoczesnego przyjmowania z telaprewirem.
Dabigatran	↑ dabigatran ↔ telaprewir wpływ na transport P-gp w jelicie	Należy zachować ostrożność, kontrolować parametry laboratoryjne i obserwować stan kliniczny pacjenta.
Leki przeciwpadaczkowe		
Karbamazepina Fenobarbital Fenytoina	↓ telaprewir ↑ karbamazepina ↑ lub ↓ fenytoina ↑ lub ↓ fenobarbital indukcja CYP3A przez leki przeciwpadaczkowe, a hamowanie CYP3A przez telaprewir	Jednoczesne podawanie z tymi lekami jest przeciwwskazane.
Leki przeciwdepresyjne		
Escitalopram*	↔ telaprewir	Znaczenie kliniczne nieznane. Podczas podawania jednocześnie z telaprewirem może być konieczne

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Trazodon	<p>↓ escitalopram</p> <p>AUC 0,65 (0,60-0,70)</p> <p>C_{max} 0,70 (0,65-0,76)</p> <p>C_{min} 0,58 (0,52-0,64)</p> <p>mechanizm działania nieznan</p>	zwiększenie dawki.
	<p>↑ trazodon</p> <p>hamowanie CYP3A</p>	Jednoczesne stosowanie może prowadzić do wystąpienia zdarzeń niepożądanych, takich jak nudności, zawroty głowy, niedociśnienie i omdlenie. Jeśli trazodon jest stosowany z telaprewirem, to należy zachować ostrożność i rozważyć podawanie mniejszych dawek trazodonu.
Leki przeciwwymiotne		
Domperrydon	↑ domperrydon hamowanie CYP3A	Należy unikać jednoczesnego podawania domperrydonu z produktem Incivo.
Leki przeciwgrzybicze		
Ketokonazol* Itrakonazol Pozakonazol Worykonazol	<p>↑ ketokonazol (200 mg)</p> <p>AUC 2,25 (1,93-2,61)</p> <p>C_{max} 1,75 (1,51-2,03)</p>	<p>Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie, nie zaleca się dużych dawek itrakonazolu (> 200 mg/d) a ni ketokonazolu (> 200 mg/d). Podczas jednoczesnego podawania z itrakonazolem, posakonazolem lub worykonazolem, należy zachować ostrożność i obserwować stan kliniczny pacjenta.</p> <p>Wydłużenie odstępu QT i częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes notowano u pacjentów stosujących worykonazol i pozakonazol. Wydłużenie odstępu QT notowano u pacjentów stosujących ketokonazol.</p> <p>Nie należy podawać worykonazolu pacjentom otrzymującym telaprewir, chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia jego zastosowanie.</p>
	<p>↑ ketokonazol (400 mg)</p> <p>AUC 1,46 (1,35-1,58)</p> <p>C_{max} 1,23 (1,14-1,33)</p>	
	<p>↑ telaprewir (z ketokonazolem 400 mg)</p> <p>AUC 1,62 (1,45-1,81)</p> <p>C_{max} 1,24 (1,10-1,41)</p>	
	<p>↑ itrakonazol</p> <p>↑ pozakonazol</p> <p>↑ lub ↓ worykonazol</p> <p>Hamowanie CYP3A.</p> <p>Ze względu na wiele enzymów biorących udział w metabolizmie worykonazolu trudno przewidzieć interakcje z telaprewirem.</p>	
Leki przeciw dnianiczej		
Kolchicina	<p>↑ kolchicina</p> <p>hamowanie CYP3A</p>	<p>Pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie należy podawać kolchicyny w skojarzeniu z produktem Incivo, ze względu na ryzyko szkodliwego działania kolchicyny.</p> <p>U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i wątroby zaleca się przerwanie stosowania kolchicyny lub tylko ograniczenie leczenia kolchicyną i zmniejszenie dawki.</p>
Leki przeciwgruźlicze		
Ryfabutyna	<p>↓ telaprewir</p> <p>↑ ryfabutyna</p> <p>indukcja CYP3A przez ryfabutyne, a hamowanie CYP3A przez telaprewir</p>	Telaprewir może być mniej skuteczny ze względu na zmniejszone stężenia. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ryfabutyiny i telaprewiru.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Ryfampicyna*	↓ telaprewir AUC 0,08 (0,07-0,11) C _{max} 0,14 (0,11-0,18) ↑ ryfampicyna indukcja CYP3A przez ryfampicynę, a hamowanie CYP3A przez telaprewir	Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i telaprewiru jest przeciwwskazane.
Benzodiazepiny		
Alprazolam*	↑ alprazolam AUC 1,35 (1,23-1,49) C _{max} 0,97 (0,92-1,03)	Znaczenie kliniczne nieznanne.
Midazolam podawany pozajelitowo*	↑ midazolam (iv.) AUC 3,40 (3,04-3,79) C _{max} 1,02 (0,80-1,31)	Jednoczesne podawanie leków powinno odbywać się w warunkach umożliwiających: obserwację stanu klinicznego pacjenta oraz właściwe postępowanie w przypadku wystąpienia depresji oddechowej i (lub) przedłużonej sedacji.
Midazolam podawany doustnie*	↑ midazolam (p.o.) AUC 8,96 (7,75-10,35)	Należy rozważyć zmniejszenie dawki midazolamu podawanego pozajelitowo, szczególnie gdy podawana jest więcej niż jedna dawka.
Triazolam podawany doustnie	C _{max} 2,86 (2,52-3,25) ↑ triazolam hamowanie CYP3A	Jednoczesne stosowanie doustne midazolamu lub triazolamu z telaprewirem jest przeciwwskazane.
Zolpidem (niebenzodiazepinowy lek uspokajający)*	↓ zolpidem AUC 0,53 (0,45-0,64) C _{max} 0,58 (0,52-0,66) mechanizm działania nieznan	Znaczenie kliniczne nieznanne. W celu utrzymania skuteczności może być konieczne zwiększenie dawki zolpidemu.
Antagoniści wapnia		
Amlodypina*	↑ amlodypina AUC 2,79 (2,58-3,01) C _{max} 1,27 (1,21-1,33) hamowanie CYP3A	Zaleca się zachowanie ostrożności i rozważenie zmniejszenia dawki amlodypiny. Zaleca się obserwację stanu klinicznego pacjenta.
Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Nizoldypina Werapamil	↑ antagoniści wapnia hamowanie CYP3A i (lub) wpływ na transport P-gp w jelicie	Należy zachować ostrożność i zaleca się obserwować stan kliniczny pacjenta.
Kortykosteroidy		
Deksametazon podawany ogólnie	↓ telaprewir indukcja CYP 3A	Podczas jednoczesnego podawania może nastąpić utrata skuteczności telaprewiru. Dlatego należy zachować ostrożność lub rozważyć alternatywne leczenie.
Flutykazon Budezonid podawanie w inhalacji lub donosowo	↑ flutykazon ↑ budezonid hamowanie CYP3A	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z telaprewirem flutykazonu ani budezonidu, chyba że możliwe korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko ogólnych działań niepożądanych kortykosteroidów.
Antagoniści receptorów endotelinowych		

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Bozentan	<p>↑ bozentan</p> <p>↓ telaprewir</p> <p>indukcja CYP3A przez bozentan, hamowanie CYP3A przez telaprewir</p>	Należy zachować ostrożność i zaleca się obserwować stan kliniczny pacjenta.
Leki przeciwwirusowe HIV: inhibitory proteazy HIV (PI)		
Atazanawir z rytonawirem*	<p>↓ telaprewir</p> <p>AUC 0,80 (0,76-0,85)</p> <p>C_{max} 0,79 (0,74-0,84)</p> <p>C_{min} 0,85 (0,75-0,98)</p> <p>↑ atazanawir</p> <p>AUC 1,17 (0,97-1,43)</p> <p>C_{max} 0,85 (0,73-0,98)</p> <p>C_{min} 1,85 (1,40-2,44) hamowanie CYP3A przez telaprewir</p>	Zaleca się obserwację stanu klinicznego pacjenta i kontrolę laboratoryjną w celu wykrycia hiperbilirubinemii.
Darunawir z rytonawirem*	<p>↓ telaprewir</p> <p>AUC 0,65 (0,61-0,69)</p> <p>C_{max} 0,64 (0,61-0,67)</p> <p>C_{min} 0,68 (0,63-0,74)</p> <p>↓ darunawir</p> <p>AUC 0,60 (0,57-0,63)</p> <p>C_{max} 0,60 (0,56-0,64)</p> <p>C_{min} 0,58 (0,52-0,63) mechanizm działania nieznan</p>	Nie zaleca się jednoczesnego podawania telaprewiru i darunawiru z rytonawirem.
Fosamprenawir z rytonawirem*	<p>↓ telaprewir</p> <p>AUC 0,68 (0,63-0,72)</p> <p>C_{max} 0,67 (0,63-0,71)</p> <p>C_{min} 0,70 (0,64-0,77)</p> <p>↓ amprenawir</p> <p>AUC 0,53 (0,49-0,58)</p> <p>C_{max} 0,65 (0,59-0,70)</p> <p>C_{min} 0,44 (0,40-0,50) mechanizm działania nieznan</p>	Nie zaleca się jednoczesnego podawania telaprewiru i fosamprenawiru z rytonawirem.
Lopinawir z rytonawirem*	<p>↓ telaprewir</p> <p>AUC 0,46 (0,41-0,52)</p> <p>C_{max} 0,47 (0,41-0,52)</p> <p>C_{min} 0,48 (0,40-0,56)</p> <p>↔ lopinawir</p> <p>AUC 1,06 (0,96-1,17)</p> <p>C_{max} 0,96 (0,87-1,05)</p> <p>C_{min} 1,14 (0,96-1,36) mechanizm działania nieznan</p>	Nie zaleca się jednoczesnego podawania telaprewiru i lopinawiru z rytonawirem.
Leki przeciwwirusowe HIV: inhibitory odwrotnej transkryptazy		
Efawirenz*	<p>↓ telaprewir</p> <p>dawka 1 125 mg co 8 godzin (odpowiada dawce 750 mg co 8 godzin)</p>	Jeśli stosowane jednocześnie, należy podawać 1 125 mg telaprewiru co 8 godzin.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
Fumaran tenofowiru dizoproksylu*	AUC 0,82 (0,73-0,92) C _{max} 0,86 (0,76-0,97) C _{min} 0,75 (0,66-0,86) ↓ efawirenz (+ TVR 1 125 mg co 8 godzin) AUC 0,82 (0,74-0,90) C _{max} 0,76 (0,68-0,85) C _{min} 0,90 (0,81-1,01) indukcja CYP3A przez efawirenz	Należy nasilić kontrolę stanu klinicznego pacjenta i parametrów laboratoryjnych.
	↔ telaprewir AUC 1,00 (0,94-1,07) C _{max} 1,01 (0,96-1,05) C _{min} 1,03 (0,93-1,14) ↑ tenofowir AUC 1,30 (1,22-1,39) C _{max} 1,30 (1,16-1,45) C _{min} 1,41 (1,29-1,54) wpływ na transport P-gp w jelicie	
Abakawir Zydowudyna	nie badano	Nie można wykluczyć wpływu telaprewiru na UDP-glukuronylotransferazy i może to wpływać na stężenie abakawiru lub zydowudyny w osoczu.
Inhibitory integrazy		
Raltegrawir	według wstępnych danych, podczas jednoczesnego stosowania telaprewiru i raltegrawiru nie występowały istotne klinicznie interakcje	Nie jest konieczna modyfikacja dawki podczas jednoczesnego stosowania.
Inhibitory reduktazy HMG Co-A		
Atorwastatyna*	↑ atorwastatyna AUC 7,88 (6,82-9,07) C _{max} 10,6 (8,74-12,85) hamowanie CYP3A	Jednoczesne stosowanie atorwastatyny i telaprewiru jest przeciwwskazane.
Leki antykoncepcyjne zawierające estrogeny		
Etynyloestradiol* Noretysteron*	↓ etynyloestradiol AUC 0,72 (0,69-0,75) C _{max} 0,74 (0,68-0,80) C _{min} 0,67 (0,63-0,71) ↔ noretysteron AUC 0,89 (0,86-0,93) C _{max} 0,85 (0,81-0,89) C _{min} 0,94 (0,87-1,00) mechanizm działania nieznan	Jeśli jednocześnie z telaprewirem stosuje się hormonalne środki antykoncepcyjne, zaleca się stosowanie dodatkowych niehormonalnych metod antykoncepcji. Należy obserwować, czy u pacjentek stosujących hormonalną terapię zastępczą zawierającą estrogeny nie występują objawy kliniczne wynikające z niedoboru estrogenu.
Leki immunosupresyjne		
Cyklosporyna* Takrolimus* Syrolimus	↑ cyklosporyna AUC 4,64 (3,90-5,51) C _{max} 1,32 (1,08-1,60)	Konieczne będzie znaczne zmniejszenie dawki i zmniejszenie częstości podawania leków immunosupresyjnych. Podczas jednoczesnego podawania z telaprewirem zaleca się dokładne kontrolowanie

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenie Incivo lub stosowanego razem produktu leczniczego i możliwy mechanizm	Komentarz kliniczny
	↑ takrolimus AUC 70,3 (52,9-93,4) ** C _{max} 9,35 (6,73-13,0) ** ↑ syrolimus ↑ telaprewir **wyliczono na podstawie danych uzyskanych przy zmniejszonej dawce hamowanie CYP3A, hamowanie białek transportowych	czynności nerek, stężenia leku immunosupresyjnego we krwi i jego działań niepożądanych. Takrolimus może wydłużać odstęp QT.
Agoniści beta receptorów stosowane wziewnie		
Salmeterol	↑ salmeterol hamowanie CYP3A	Nie zaleca się jednoczesnego podawania salmeterolu i telaprewiru. Może to powodować zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowych działań niepożądanych salmeterolu, w tym: wydłużenie odstępu QT, kołatanie serca i tachykardię zatokową.
Narkotyczne leki przeciwbólowe		
Metadon*	↓ R-metadon AUC 0,71 (0,66-0,76) C _{max} 0,71 (0,66-0,76) C _{min} 0,69 (0,64-0,75) Brak wpływu na niezwiązany R-metadon. Wyparcie metadonu z białek osoczowych.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki metadonu podczas rozpoczynania podawania razem z telaprewirem. Jednak zaleca się obserwację stanu klinicznego pacjenta, gdyż u niektórych pacjentów może być konieczna korekta dawki metadonu w leczeniu podtrzymującym. Podczas stosowania metadonu stwierdzano wydłużenie odstępu QT i częstoskurcz komorowy typu <i>torsade de pointes</i> . Należy kontrolować EKG na początku i regularnie w trakcie leczenia telaprewirem.
Buprenorfina	Według wstępnych danych podczas stosowania telaprewiru i buprenorfiny nie występowały istotne klinicznie interakcje.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki buprenorfiny podczas podawania razem z telaprewirem.
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5)		
Syldenafil Tadalafil Wardenafil	↑ inhibitory PDE-5 hamowanie CYP3A	Nie zaleca się jednoczesnego podawania syldenafilu lub wardenafilu z telaprewirem. Tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji może być stosowany w pojedynczej dawce nieprzekraczającej 10 mg na 72 godziny, z zachowaniem ostrożności i nasileniem obserwacji ewentualnych działań niepożądanych tadalafilu. Jednoczesne stosowanie syldenafilu lub tadalafilu z telaprewirem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jest przeciwwskazane.
Inhibitory pompy protonowej		
Ezomeprazol*	↔ telaprewir AUC 0,98 (0,91-1,05) C _{max} 0,95 (0,86-1,06)	Inhibitory pompy protonowej mogą być stosowane bez konieczności modyfikacji dawki.

Kierunek strzałek (↑ = wzrost, ↓ = spadek, ↔ = brak zmiany) dla każdego parametru farmakokinetycznego określono na podstawie średniej geometrycznej z 90% przedziałem ufności, zawierającej się (↔), będącej poniżej (↓), lub powyżej (↑) przedziału 80-125%;

* wynikach badań interakcji.

1.6.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

INCIVO nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu Incivo na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów stosujących produkt Incivo stwierdzano omdlenia i retinopatię, co należy brać pod uwagę oceniając zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn przez pacjenta. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się również z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny.

1.6.13 Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące ocenianej interwencji

Obecnie żadna postać leku telaprewir nie jest refundowana ze środków publicznych.

1.7 Dobór komparatorów celem porównawczej oceny telaprewiru

Inhibitory proteazy wirusa HCV stanowią nową grupę leków, wchodzących dopiero do praktyki klinicznej, które zarejestrowane zostały w 2011 roku. Obecnie standardowym i optymalnym postępowaniem u chorych z przewlekłym WZW C mającym na celu wyleczenie zakażenia HCV jest terapia dwulekowa pegylowanym interferonem oraz rybawiryną, finansowana w Polsce w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem inhibitory proteaz można stosować wyłącznie w schemacie trójlekowym, jako dołączenie do standardowego postępowania obejmującego peginterferon i rybawirynę. Zatem podstawowym komparatorem w analizach powinno być porównanie telaprewiru w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną w porównaniu z obecnym postępowaniem standardowym, tj. peginterferonem z rybawiryną.

Jako drugi z przedstawicieli inhibitorów proteaz wirusa HCV zarejestrowany został boceprewir, o zbliżonym mechanizmie działania (*TenCate 2010*). Należy zatem uwzględnić do w analizach jako dodatkowy komparator, celem możliwości porównania efektywności klinicznych i kosztowych obu wspomnianych leków innowacyjnych. Ze względu na krótki okres od rejestracji obu preparatów można oczekiwać braku prób klinicznych z randomizacją bezpośrednio porównujących telaprewir z boceprewirem. W takiej sytuacji należy rozważyć wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator jakim powinna być terapia dwulekowa.

1.8 Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny telaprewiru

Celem leczenia przeciwwirusowego w przypadku przewlekłego WZW C jest zanik wirerii i usunięcie zakażenia wirusem HCV. Badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną takich leków jako główny punkt końcowy przyjmują trwałą odpowiedź wirusologiczną SVR (z ang. *sustained virological response*) ocenianą w 24 tygodniu po zakończeniu leczenia. W analizie klinicznej jako główny punkt końcowy należy zatem również przyjąć SVR, zwłaszcza w kontekście możliwej konieczności wykonania porównania pośredniego między zarejestrowanymi inhibitorami proteazy wirusowej.

Nawiązując do głównego punktu końcowego, jako dodatkowe należy uwzględnić zanik wirerii (nie wykrywalne stężenie RNA HCV) w określonych punktach czasowych (w tym RVR), a także częstość występowania przełomu wirusologicznego, nawrotu wirerii oraz niepowodzenia wirusologicznego leczenia. Analiza bezpieczeństwa powinna szczególnie uwzględniać działania niepożądane obserwowane w przypadku inhibitorów proteazy takie jak nudności, świąd, biegunki, wysypki oraz niedokrwistość.

Ponieważ przewlekłe WZW C prowadzi do poważnych następstw jak niewyrównana marskość wątroby, konieczność przeszczepienia wątroby i zgonów, jako konsekwencji tych powikłań, należałoby również uwzględnić te twarde punkty końcowe. Ponieważ jednak do ich rozwoju dochodzi na przestrzeni wieloletniego przebiegu choroby, a ocena dotyczy terapii innowacyjnych, niedawno zarejestrowanych do stosowania, należy mieć świadomość, że przeprowadzenie badań z randomizacją o wieloletniej obserwacji jest trudne oraz nie należy oczekiwać na tym etapie badań obserwacyjnych pozwalających na ocenę wpływu inhibitorów na te twarde punkty końcowe. Odpowiednim surogatem wyleczenia i usunięcia ryzyka powikłań przewlekłego WZW C stosowanym powszechnie jest SVR, w analizie ekonomicznej (obok oceny QALY, patrz poniżej) w ramach modelowania można przeprowadzić zatem przełożenie wystąpienia SVR na takie punkty końcowe jak śmiertelność, niewyrównana marskość wątroby, przeszczepienie wątroby.

Przewlekłe WZW typu C na wszystkich etapach swojego rozwoju, a zwłaszcza w stadium zaawansowanym wywiera znaczny negatywny wpływ na jakość życia chorego (*Guttmeling 2006, Muhlberger 2009*). Biorąc pod uwagę ten fakt, w analizie ekonomicznej zastosowano jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *quality adjusted life years*), które są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (*AOTM 2010*).

1.9 Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania telaprewiru w terapii pierwszego rzutu leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C

W celu odnalezienia klinicznych wytycznych stosowania leku telaprewir w leczeniu zapalenia wątroby typu C sprawdzone zostały zalecenia następujących organizacji:

- *American College of Gastroenterology;*
- *British Society of Gastroenterology;*
- *World Gastroenterology Organisation;*
- *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases;*
- *Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych.*

Dodatkowo przeszukiwano zasoby sieci Internet przy pomocy wyszukiwarki *Google.com*. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania informacje dotyczące zastosowania inhibitorów proteaz, do których należy telaprewir, odnaleziono opinię *American College of Gastroenterology* przedstawioną w publikacji *Ghany 2011* oraz stanowisko Polskiej Grupy Ekspertów HCV, opisane w publikacji *Halota 2011*.

American College of Gastroenterology

Północnoamerykańskie wytyczne *American College of Gastroenterology* jako optymalną formę leczenia chorych na przewlekłe WZW typu C wywołane genotypem 1 HCV uznają terapię trójlekową, obejmującą telaprewir lub boceprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną (zalecenie klasy I, poziom dowodu A).

W przypadku chorych bez wcześniejszego leczenia WZW typu C rekomendowana dawka telaprewiru to 750 mg przyjmowana w trakcie posiłku co 7-9 godzin stosowana przez 12 tygodni w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, z następową podwójną terapią peginterferonem z rybawiryną przez 12-36 tygodni (*Ghany 2011*, zalecenie klasy I poziom dowodu A). U pacjentów bez marskości wątroby, u których w 4. oraz 12. tygodniu wiremia była niewykrywalna należy rozważyć skrócenie leczenia do 24 tygodni (*Ghany 2011*, zalecenia klasy IIa, poziom dowodu A). Pacjenci z marskością powinni być leczeni przez pełny okres 48 tygodni (*Ghany 2011*, zalecenie klasy IIb, poziom dowodu B). Terapia wszystkimi trzema lekami, telaprewirem, peginterferonem oraz rybawiryną, powinna zostać przerwana w przypadku stwierdzenia wirerii powyżej 1 000 IU/ml po 4 lub 12 tygodniach leczenia, jak również w przypadku wykrycia jej w 24. tygodniu leczenia (*Ghany 2011*, zalecenie klasy IIa, poziom dowodu B).

Polska Grupa Ekspertów HCV

Zdaniem Polskiej Grupy Ekspertów HCV, standardem leczenia zakażeń genotypem 1 wirusa zapalenia wątroby typu C u dorosłych jest terapia trójlekowa, złożona z peginterferonu alfa, rybawiryny oraz inhibitora proteaz. Wybór inhibitora (telaprewiru lub boceprewiru) powinien być dokonany po przedstawieniu choremu zrozumiałej informacji o czasie trwania terapii i potencjalnych działaniach niepożądanych, charakterystycznych dla każdego z tych leków. W przypadku stosowania telaprewiru u pacjentów wcześniej nieleczonych, Polska Grupa Ekspertów HCV zaleca terapię trójlekową przez 12 tygodni, a następnie kontynuację terapii dwulekowej (rybawiryna/pegylowany interferon) (*Halota 2011*):

- do 24 tygodnia w przypadku chorych, u których w 4. i 12. tygodniu terapii wiremia była wykrywalna;
- do 48 tygodnia, jeżeli w 4. lub 12. tygodniu wiremia była wykrywalna, lecz mniejsza niż 1000 IU/ml.

Data ostatniego wyszukiwania 7 października 2012 r.

1.10 Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania preparatu Incivo®

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji dotyczących preparatu Incivo, zawierającego substancję czynną telaprewir, przeprowadzono wyszukiwanie w następujących agencjach oceny technologii medycznych:

- *National Institute for Health and Clinical Excellence;*
- *All Wales Medicines Strategy Group;*
- *Scottish Medicines Consortium;*
- *Haute Autorité de Santé;*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;*
- *Danish Medicines Agency;*
- *Die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment.*

Informacje o rekomendacjach dotyczących telaprewiru odnaleziono we wszystkich przeszukiwanych źródłach.

Brytyjska agencja *National Institute for Health and Clinical Excellence* w swoim stanowisku z kwietnia 2012 roku informuje, że telaprewir w kombinacji z peginterferonem alfa i rybawiryną jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna u pacjentów chorujących na przewlekłe WZW typu C wywołane przez genotyp 1 wirusa, ze skompensowaną chorobą wątroby, którzy nie byli wcześniej leczeni lub u których wcześniejsze leczenie interferonem alfa (pegylowanym lub nie) stosowanym w monoterapii lub w połączeniu z rybawiryną było nieskuteczne, włączając w to pacjentów z nawrotem choroby, częściową odpowiedzią lub jej brakiem (*NICE 2012*). Należy zaznaczyć, że w cytowanym dokumencie eksperci wyrazili opinię, że ustalanie odrębnej rekomendacji w zależności od stopnia zaawansowania włóknienia wątroby było by nieprawidłowe (*NICE 2012*):

„(...) The Committee concluded that based on the sparse evidence, it would not be appropriate to develop separate recommendations for patients with different levels of fibrosis.”

Walijska *All Wales Medicines Strategy Group* w dokumencie datowanym na 13 września 2012 roku przedstawiła informacje, że nie przewiduje przeprowadzenia własnej oceny telaprewiru, przyjmując pozytywną rekomendację wydaną przez ekspertów NICE (*AWMSG 2012*).

Eksperti szkockiej SMC w swojej rekomendacji opublikowanej 12 grudnia 2011 roku stwierdzili, że telaprewir w połączeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną został zaakceptowany jako opcja leczenia u dorosłych pacjentów chorujących na wirusowe zapalenie wątroby typu C wywołane genotypem 1 wirusa HCV z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością), zarówno bez wcześniejszego leczenia, jak również jeżeli wcześniejsze leczenie interferonem alfa (pegylowanym lub nie) w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z rybawiryną, włączając w to pacjentów z nawrotem choroby, częściową odpowiedzią oraz pozostających bez odpowiedzi (SMC 742/11, SMC 743/11).

Francuska *Haute Autorité de Santé* w swojej decyzji z dnia 14 grudnia zatwierdziła telaprewir do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C, ustalając stopę refundacji na 65% (HAS 2011).

Eksperti kanadyjskiej agencji CADTH rekomendują wprowadzenie telaprewiru na listy leków refundowanych w leczeniu przewlekłego WZW typu C spowodowanego przez genotyp 1 wirusa, w grupie chorych z wyrównaną marskością wątroby, w połączeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, jeżeli spełnione zostaną następujące kryteria (CADTH 2012):

- niższa cena leku;
- wykrywalne RNA-HCV przez co najmniej 6 miesięcy;
- włóknienie mięszu wątroby oceniane w badaniu histopatologicznym na F2, F3 lub F4;
- brak koinfekcji HIV;
- jedynie jeden cykl leczenia (12 tygodni).

Komisja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* w lipcu 2012 wydała pozytywną rekomendację dla refundacji telaprewiru w leczeniu pacjentów dorosłych (w wieku co najmniej 18 lat), chorujących na przewlekłe WZW typu C spowodowane przez genotyp 1 HCV, z wyrównaną czynnością wątroby, stosowanego w kombinacji z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, u których nie stosowano wcześniej leczenia lub którzy otrzymali nie więcej niż jedną wcześniejszą linię leczenia interferonem alfa lub peginterferonem alfa, spełniających określone kryteria (PBAC 2012).

Dane dostępne na stronach *Danish Medicines Agency* wskazują, że w warunkach duńskich telaprewir jest lekiem refundowanym (DMA 2012).

Dodatkowo, w toku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono opublikowany przez niemiecką agencję DAHTA (z niem. *Die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment*) raport HTA dotyczący zastosowania interferonu oraz rybawiryny w przewlekłym WZW typu C, w którym autorzy stwierdzają, że w związku z krótkim horyzontem czasowym odnalezionych badań, nie pozwalającym na określenie wpływu leczenia na pierwotne punkty końcowe takie jak zgony lub chorobowość

z powodu WZW typu C, prawdopodobieństwo uzyskania SVR przyjmuje się jako ich surogat (*DAHTA 2003*).

Data ostatniego wyszukiwania 7 października 2012 r.

1.11 Zakres analiz

1.11.1 Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania telaprewiru w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u chorych wcześniej nieleczonych. Zostanie ona przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeглядów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób klinicznych, badań bez randomizacji oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, zakażeni genotypem 1, z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), którzy byli nie byli wcześniej leczeni, spełniający dodatkowe kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego, tj. wykazujący włóknienie wątroby w stadium co najmniej 2 w skali Scheuera oraz u których stwierdza się genotyp TT (homozygoty TT) interleukiny 28B (rs12979860).



- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – telaprevir w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną w schemacie określonym w uzgodnionym programie lekowym i charakterystyce produktu lekowego.

Ponieważ większość badań klinicznych z randomizacją dla obu inhibitorów proteazy wirusowej została przeprowadzona przed rejestracją ocenianych substancji i ostatecznym ustale-

niem dawkowania, w ocenie uwzględniono również inne opisane schematy eksperymentalne aby wzmocnić wnioskowanie na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leków, oraz przedstawić podstawy wyboru optymalnych schematów dawkowania.

[REDACTED]

- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – w przypadku badań RCT lub bez randomizacji z grupą kontrolną dotyczących telaprewiru: standardowa optymalna terapia (pegylowany interferon oraz rybawiryna) lub boceprewir w skojarzeniu z leczeniem standardowym (w przypadku badań bez randomizacji nie była wymagana grupa kontrolna).

W przypadku badań RCT lub bez randomizacji z grupą kontrolną dotyczących boceprewiru: standardowa optymalna terapia (pegylowany interferon oraz rybawiryna) lub telaprewir w skojarzeniu z leczeniem standardowym (w przypadku badań bez randomizacji nie była wymagana grupa kontrolna).

W przypadku badań RCT dotyczących peginterferonów – próby porównujące peginterferony alfa 2a z 2b.

- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), wczesna odpowiedź wirusologiczna, szybka odpowiedź wirusologiczna, zanik wiremii w określonych punktach czasowych, nawrót wiremii, przełom wirusologiczny, niepowodzenie wirusologiczne, jakość życia, śmiertelność oraz bezpieczeństwo.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

1.11.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać ukierunkowana na ocenę kosztów efektywności zastosowania telaprewiru jako terapii dodanej do aktualnego standardu leczenia przeciwwirusowego u dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW typu C (genotyp 1 HCV).

Zgodnie z wymaganiami wytycznych AOTM, podstawowym komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być tzw. istniejąca praktyka, tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Aktualny standard leczenia przeciwwirusowego stanowi terapia dwulekowa z zastosowaniem interferonu pegylowanego alfa (2a lub 2b) w skojarzeniu z rybawiryną, finansowana ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Biorąc pod uwagę zbliżone wskazania, podobny mechanizm działania oraz równoległe wprowadzenie na rynek telaprewiru oraz innego leku z grupy inhibitorów proteazy – boceprewiru, zalecane jest ujęcie boceprewiru jako dodatkowego komparatora dla telaprewiru w analizie ekonomicznej, przy zastrzeżeniach związanych z niepewnością przyszłej ceny preparatu Victrelis®.

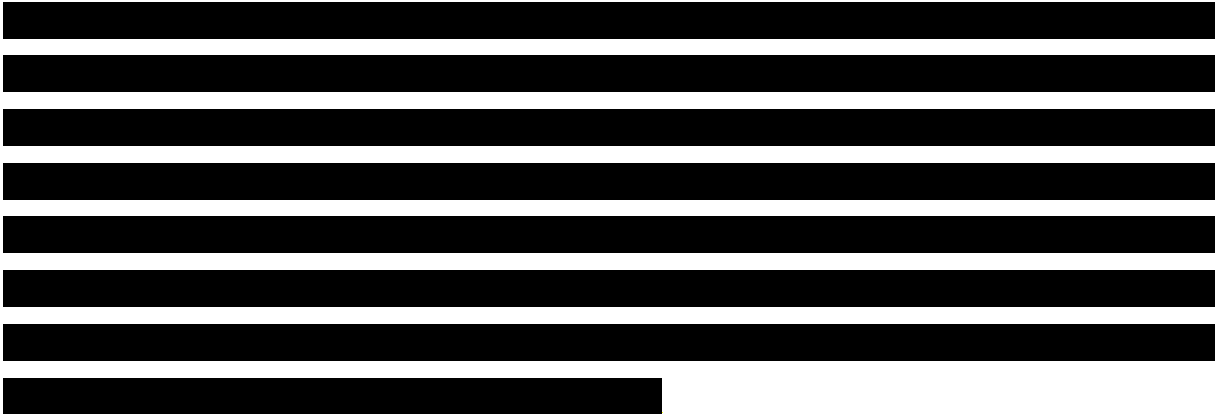
Analiza ekonomiczna powinna mieć charakter analizy kosztów użyteczności, umożliwiającej wyznaczenie wartości inkrementalnego wskaźnika kosztów użyteczności (ICUR). W związku z powyższym podstawową miarą wyniku zdrowotnego w analizie powinny stanowić zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na długość życia chorych, zaleca się uwzględnienie, jako dodatkowej jednostki efektu w ramach analizy kosztów-efektywności, zyskanych lat życia (LYG). Należy także wykonać analizę progową dla kosztu telaprewiru, polegającą na wyznaczeniu maksymalnej ceny zbytu netto preparatu Incivo® przy której badana strategia terapii trójlekowej pozostaje efektywna kosztowo (w odniesieniu dla przyjętego progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce) względem obecnego standardu leczenia.

Ze względu na odległe konsekwencje zdrowotne przewlekłego WZW typu C u chorych niewyleczonych, w tym zagrażające życiu powikłania zaawansowanej choroby wątroby (niewyrównana marskość, rak wątrobowokomórkowy), wskazane jest przyjęcie w analizie dożywotniego horyzontu czasowego. W związku z tym konieczne jest wykorzystanie modelu pozwalającego ekstrapolować wyniki zdrowotne poza horyzont badań klinicznych stanowiących źródła danych o efektywności klinicznej.

[REDACTED]

Celem weryfikacji głównych założeń i koncepcji analizy, należy przeprowadzić w początkowym etapie analizy przegląd badań ekonomicznych dla leczenia przeciwwirusowego chorych z przewlekłym WZW typu C.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać aktualne polskie Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, przygotowane przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010).



1.11.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na system powinna obejmować porównanie dwóch alternatywnych scenariuszy. Scenariusz aktualny odpowiadałby obecnej praktyce klinicznej, w której leczenie przeciwwirusowe realizowane jest w ramach istniejącego programu „Leczenie przewlekłego WZW typu C” z zastosowaniem interferonu pegylowanego i rybawiryny. Scenariusz nowy zakładałby finansowanie z budżetu płatnika programu lekowego z udziałem terapii trójlekowej opartej na telaprewirze, interferonie pegylowanym alfa i rybawirynie. Należy rozważyć zasadność uwzględnienia w scenariuszu nowym drugiego z dostępnych w krajach UE inhibitora proteazy – boceprewiru.

W analizie należy wykonać oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej chorych uprzednio nieleczonych, kwalifikujących się do objęcia terapią trójlekową z udziałem telaprewiru, oparte przede wszystkim na polskich danych epidemiologicznych i danych dotyczących aktualnego zapotrzebowania na leczenie przeciwwirusowe w Polsce. Kalkulacja populacji powinna uwzględniać zarówno skumulowaną liczbę rozpoznanych i dotychczas nieleczonych pacjentów oczekujących na terapię przeciwwirusową, jak i nowo zdiagnozowanych chorych kwalifikujących się corocznie do terapii pierwszorazowej. W oszacowaniu populacji należy uwzględnić ostatecznie uzgodnione kryteria kwalifikacji do programu lekowego w subpopulacji chorych wcześniej nieleczonych (występowanie włóknienia w stopniu ≥ 2 wg Scheuera oraz genotypu IL28B T/T). Oszacowania wydatków całkowitych i inkrementalnych należy przedstawić z zawężeniem do populacji refundacyjnej, gdyż wydatki ponoszone na leczenie chorych nie kwalifikujących się do terapii trójlekowej nie będą stanowić kosztów różniących.

W modelu wpływu na budżet zaleca się uwzględnienie zarówno wydatków ponoszonych w ramach leczenia przeciwwirusowego w programie, jak i kosztów odległych (monitorowanie pacjentów wyle-

czonych, leczenie powikłań zaawansowanej choroby wątroby). Obok analizy całkowitych i inkrementalnych wydatków budżetowych zaleca się przedstawienie efektów zdrowotnych nowego programu, wyrażonych np. liczbą unikniętych powikłań marskości i dodatkowych wyleczeń. Horyzont czasowy analizy powinien objąć okres co najmniej 2 pierwszych lat realizacji programu, przy czym w szczegółowym określeniu horyzontu właściwego dla analizy należy wziąć pod uwagę wiarygodność ekstrapolacji danych epidemiologicznych, prognoz rynkowych i założeń na dłuższy okres czasu.



W przypadku, gdy analiza wykaże wzrost kosztów z perspektywy płatnika publicznego, należy wykonać dodatkowo analizę racjonalizacyjną, przedstawiającą rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

Analiza kliniczna

Rozdział

II

2.1 Cel opracowania

Celem opracowania jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa telaprewiru (Incivo) w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną w leczeniu genotypu 1 przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), którzy nie byli wcześniej leczeni i spełniają kryteria kliniczne określone w uzgodnionym programie lekowym, w odniesieniu do leczenia standardowego i boceprewiru.

2.2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM), składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 2012), oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

2.2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostało przez dwie niezależnie pracujące osoby w oparciu o szczegółowy protokół (M.R., K.P.). W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza na drodze konsensusu (M.K.).

2.2.1.1 Źródła danych pierwotnych

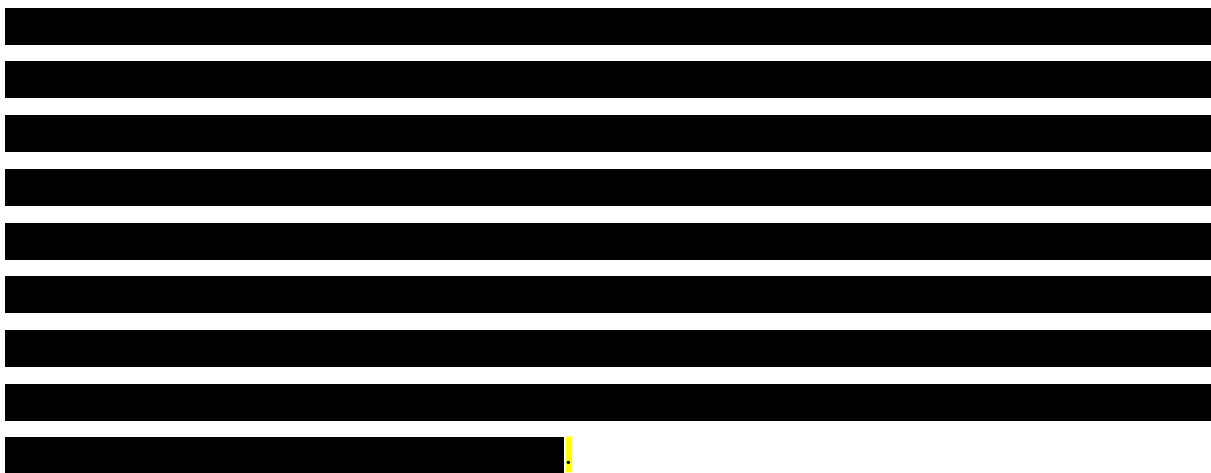
Zgodnie z wytycznymi AOTM stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed
- EmBase przez Elsevier
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Przeszukiwano także piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov*).

Przeprowadzono wyszukiwanie materiałów konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (data ostatniego dostępu: 27 września 2012 r.):

- Annual Meeting American Association for the Study of Liver – z lat 2009-2011;
- Annual Meeting European Association for the Study of Liver – z lat 2009-2012.



2.2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane. Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych. Strategia była dwuetapowa, pierwsza część objęła dwa inhibitory proteazy wirusowej, bez ograniczenia na populację lub rodzaj badania (objęła zatem wszystkie potencjalne publikacje wtórne i pierwotne); druga część służyła wyszukiwaniu dodatkowych danych celem porównania pośredniego – objęła ona porównanie różnych peginterferonów, tu wprowadzono dodatkowe ograniczenie na rodzaj badania.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne.

Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	telaprevir[all]
2	Vx-950[all]
3	Vx950[all]
4	1-3/OR
5	boceprevir[all]
6	SCH-503034[all]
7	SCH503034[all]
8	5-7/OR
9	" peg-interferon alfa-2a"[all]
10	"peg-IFN alfa-2a"[all]
11	"pegylated interferon alfa-2a"[all]
12	"polyethylene glycol-interferon alfa-2a"[all]
13	" peg-interferon alpha-2a"[all]
14	"peg-IFN alpha-2a"[all]
15	"pegylated interferon alpha-2a"[all]
16	"polyethylene glycol-interferon alpha-2a"[all]
17	"pegasys"[all]
18	9-17/OR
19	" peg-interferon alfa-2b"[all]
20	"peg-IFN alfa-2b"[all]
21	"pegylated interferon alfa-2b"[all]
22	"polyethylene glycol-interferon alfa-2b"[all]
23	" peg-interferon alpha-2b"[all]
24	"peg-IFN alpha-2b"[all]
25	"pegylated interferon alpha-2b"[all]
26	"polyethylene glycol-interferon alpha-2b"[all]
27	"Pegintron"[all]
28	"ViraferonPeg"[all]

Nr	Kwerendy
29	"PEG-Intron"[all]
30	19-29/OR
31	18 AND 30
32	randomized controlled trial[pt]
33	random allocation[mh]
34	random*[tiab]
35	controlled[tiab]
36	32-35/OR
37	31 AND 36
38	4 OR 8 OR 37

Tabela 10. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	telaprevir AND [embase]/lim
2	'vx 950' AND [embase]/lim
3	vx950 AND [embase]/lim
4	1-3/OR
5	boceprevir AND [embase]/lim
6	'sch 503034' AND [embase]/lim
7	sch503034 AND [embase]/lim
8	5-7/OR
9	' peg-interferon alfa-2a' AND [embase]/lim
10	'pegylated interferon alfa-2a' AND [embase]/lim
11	'peg-ifn alfa-2a' AND [embase]/lim
12	'polyethylene glycol-interferon alfa-2a' AND [embase]/lim
13	' peg-interferon alpha-2a' AND [embase]/lim
14	'peg-ifn alpha-2a' AND [embase]/lim
15	'pegylated interferon alpha-2a' AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
16	'polyethylene glycol-interferon alpha-2a' AND [embase]/lim
17	'pegasys' AND [embase]/lim
18	9-17/OR
19	' peg-interferon alfa-2b' AND [embase]/lim
20	'peg-ifn alfa-2b' AND [embase]/lim
21	'pegylated interferon alfa-2b' AND [embase]/lim
22	'polyethylene glycol-interferon alfa-2b' AND [embase]/lim
23	' peg-interferon alpha-2b' AND [embase]/lim
24	'peg-ifn alpha-2b' AND [embase]/lim
25	'pegylated interferon alpha-2b' AND [embase]/lim
26	'polyethylene glycol-interferon alpha-2b' AND [embase]/lim
27	'pegintron' AND [embase]/lim
28	'viraferonpeg' AND [embase]/lim
29	'peg-intron' AND [embase]/lim
30	19-29/OR
31	18 AND 30
32	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
33	random*:ab,ti AND [embase]/lim
34	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
35	randomization:de AND [embase]/lim
36	32-35/OR
37	31 AND 36
38	4 OR 8 OR 37

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Nr	Kwerendy
1	(telaprevir) in Cochrane Reviews, Other Reviews, Clinical Trials and Technology Assessments
2	(Vx-950) in Cochrane Reviews, Other Reviews, Clinical Trials and Technology Assessments

Nr	Kwerendy
3	(Vx950) in Cochrane Reviews, Other Reviews, Clinical Trials and Technology Assessments
4	1-3/OR
5	(boceprevir) in Cochrane Reviews, Other Reviews, Clinical Trials and Technology Assessments
6	(SCH-503034) in Cochrane Reviews, Other Reviews, Clinical Trials and Technology Assessments
7	(SCH503034) in Cochrane Reviews, Other Reviews, Clinical Trials and Technology Assessments
8	5-7/OR
9	"peg-interferon alfa-2a" in Clinical Trials
10	"peg-IFN alfa-2a" in Clinical Trials
11	"pegylated interferon alfa-2a" in Clinical Trials
12	"polyethylene glycol-interferon alfa-2a" in Clinical Trials
13	(pegasys) in Clinical Trials
14	"peg-IFN alpha-2a" in Clinical Trials
15	"pegylated interferon alpha-2a" in Clinical Trials
16	"polyethylene glycol-interferon alpha-2a" in Clinical Trials
17	(pegasys) in Clinical Trials
18	9-17/OR
19	"peg-interferon alfa-2b" in Clinical Trials
20	"peg-IFN alfa-2b" in Clinical Trials
21	"pegylated interferon alfa-2b" in Clinical Trials
22	"polyethylene glycol-interferon alfa-2b" in Clinical Trials
23	"peg-interferon alpha-2b" in Clinical Trials
24	"peg-IFN alpha-2b" in Clinical Trials
25	"pegylated interferon alpha-2b" in Clinical Trials
26	"polyethylene glycol-interferon alpha-2b" in Clinical Trials
27	(Pegintron) in Clinical Trials
28	(ViraferonPeg) in Clinical Trials
29	(PEG-Intron) in Clinical Trials
30	19-29/OR
31	18 AND 30

Nr	Kwerendy
32	4 OR 8 OR 31

Przedział czasowy objęty pierwszym wyszukiwaniem – do 23 listopada 2011 r. Aktualizacja wyszukiwania do dnia złożenia wniosku objęła ostatecznie przedział do 29 lutego 2012 r.

2.2.1.3 Kryteria włączania i wykluczania badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego. Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji uwzględniając schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, zakażeni genotypem 1, z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), którzy byli nie byli wcześniej leczeni, spełniający dodatkowe kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego, tj. wykazujący włóknienie wątroby w stadium co najmniej 2 w skali Scheuera oraz u których stwierdza się genotyp TT (homozygoty TT) interleukiny 28B (rs12979860).

[Redacted text block]

- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – telaprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną w schemacie określonym w uzgodnionym programie lekowym i charakterystyce produktu lekowego.

Ponieważ większość badań klinicznych z randomizacją dla obu inhibitorów proteazy wirusowej została przeprowadzona przed rejestracją ocenianych substancji i ostatecznym ustaleniem dawkowania, w ocenie uwzględniono również inne opisane schematy eksperymentalne aby wzmocnić wnioski na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leków, oraz przedstawić podstawy wyboru optymalnych schematów dawkowania.

[Redacted text block]

- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – w przypadku badań RCT lub bez randomizacji z grupą kontrolną dotyczących telaprewiru: standardowa optymalna terapia (pegylowany interferon oraz rybawiryna) lub boceprewir w skojarzeniu z leczeniem standardowym (w przypadku badań bez randomizacji nie była wymagana grupa kontrolna).

W przypadku badań RCT lub bez randomizacji z grupą kontrolną dotyczących boceprewiru: standardowa optymalna terapia (pegylowany interferon oraz rybawiryna) lub telaprewir w skojarzeniu z leczeniem standardowym (w przypadku badań bez randomizacji nie była wymagana grupa kontrolna).

W przypadku badań RCT dotyczących peginterferonów – próby porównujące peginterferony alfa 2a z 2b;

- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), wczesna odpowiedź wirusologiczna, szybka odpowiedź wirusologiczna, zanik wiremii w określonych punktach czasowych, nawrót wiremii, przełom wirusologiczny, niepowodzenie wirusologiczne, jakość życia, śmiertelność oraz bezpieczeństwo.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

Do analizy skuteczności klinicznej telaprewiru i boceprewiru włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Włączano także doniesienia konferencyjne, lub inne publikacje, jeżeli dostarczały one dodatkowych danych do badań pełnotekstowych – wyniki w dłuższym okresie obserwacji, analizy w podgrupach, itp. Celem szerszej analizy bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej włączano również badania bez randomizacji (z grupą kontrolną lub bez) i publikacje oceniające efektywność praktyczną (np. dane z rejestrów chorych), dotyczące obu tych leków, jeśli spełniały kryteria odnośnie populacji oraz interwencji.

Mając na uwadze konieczność wykonania porównania pośredniego między inhibitorami proteaz wirusowych włączano także próby z randomizacją porównujące różne peginterferony alfa (2a i 2b) stosowane w skojarzeniu z rybawiryną (w przypadku tego porównania analizę ograniczono do prób z randomizacją, wykluczając badania o innej metodyce).

Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych, a także dotyczących liczebności populacji, ani okresu obserwacji. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

2.2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTM:

- Cochrane Library
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)
- The Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
 - NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
 - Health Technology Assessment (HTA) Database
 - Ongoing Reviews Database
- Embase
- MEDLINE przez Pubmed.

2.2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Główna strategia wyszukiwania ze względu na brak ograniczeń w odniesieniu do rodzaju badania w przypadku telaprewiru i boceprewiru objęła również badania wtórne – przeglądy systematyczne i metaanalizy. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych opisano oddzielnie, obok wyników wyszukiwania badań pierwotnych.

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 23 listopada 2011. Aktualizacja wyszukiwania do dnia złożenia wniosku objęła ostatecznie przedział do 29 lutego 2011 r. Z uwagi na fakt, że oceniane interwencje są stosunkowo nowymi lekami, wyszukiwanie przeglądów systematycznych ograniczono do publikacji od roku 2010 (włącznie).

2.2.1.6 Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania telaprewiru lub boceprewiru w analizowanej populacji, pod warunkiem określenia przez autorów metodyki wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

2.2.1.7 Wyszukiwanie badań dotyczących efektywności praktycznej

Główna strategia wyszukiwania ze względu na brak ograniczeń w odniesieniu do rodzaju badania w przypadku telaprewiru i boceprewiru objęła również badania oceniające efektywność praktyczną.

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 23 listopada 2011. Aktualizacja wyszukiwania do dnia złożenia wniosku objęła ostatecznie przedział do 29 lutego 2011 r.

2.2.1.8 Aktualizacja wyszukiwania

Celem aktualizacji wyszukiwania po zakończeniu opisu głównej części raportu za pomocą przedstawionych powyżej kwerend wykonano ponowne wyszukiwanie w bazach informacji medycznych poszukując nowych publikacji (pierwotnych i wtórnych), które mogły pojawić się w okresie od przeprowadzenia poprzedniego wyszukiwania. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem po aktualizacji: do 29 lutego 2012 r. Wyniki wyszukiwania aktualizacyjnego wraz z diagramem przepływu opisano oddzielnie.

2.2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych EMA (EPAR) i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniano także dalsze fazy tych prób klinicznych.

2.2.3 Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy za pomocą jednolitego formularza obejmującego informację na temat populacji, interwencji i punktów końcowych (P.K., M.R.) W przypadku wystąpienia wątpliwości rozwiązywano je na drodze konsensusu z udziałem trzeciej osoby (M.K.). Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (*GRADE 2008*).

2.2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości rozwiązywano z udziałem trzeciej osoby na drodze konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono obecność i poprawność randomizacji, zaślepienia i maskowania próby oraz opisu utraty pacjentów z badania. Ocenę dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wia-

rygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTM (AOTM 2010).

2.2.5 Analiza statystyczna

W przypadku analizy cech dychotomicznych, stosując metodę Mantela-Haenszela, obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD). Metaanalizę wyników wykonywano gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, uczestniczącej w nich populacji, interwencji i definicji punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Gdy tylko to było możliwe, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano testem Q Cochran'a i statystyką I, w przypadku jej stwierdzenia ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Dodatkowo przyczyny heterogeniczności oceniano wizualnie na wykresach L'Abbé'go przedstawiających zależności prawdopodobieństwa zdarzeń w grupie eksperymentalnej w porównaniu do grupy kontrolnej. W przypadku stwierdzenia znacząco różnego prawdopodobieństwa zdarzeń w grupie kontrolnej, oceniano, czy wartość ryzyka względnego jest stała. Systematyczny błąd publikacji oceniano na wykresach kominowych (gdy analizowano powyżej 3 badań) oraz testem Kendall'a. Wyniki, gdy tylko to było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2009). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego *StatsDirect Statistical Software* v. 2.7.8 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK).

W przypadku nie wystąpienia ocenianych zdarzeń w jednej z grup, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, stanowiąc o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

Gdy było to możliwe wykonywano wiarygodne porównanie bezpośrednie, na podstawie badań *head-to-head*. W przypadku braku takiej możliwości wykonywano porównanie pośrednie wykorzystując metaanalizę sieciową lub metodę Buchera.

[Redacted text block]

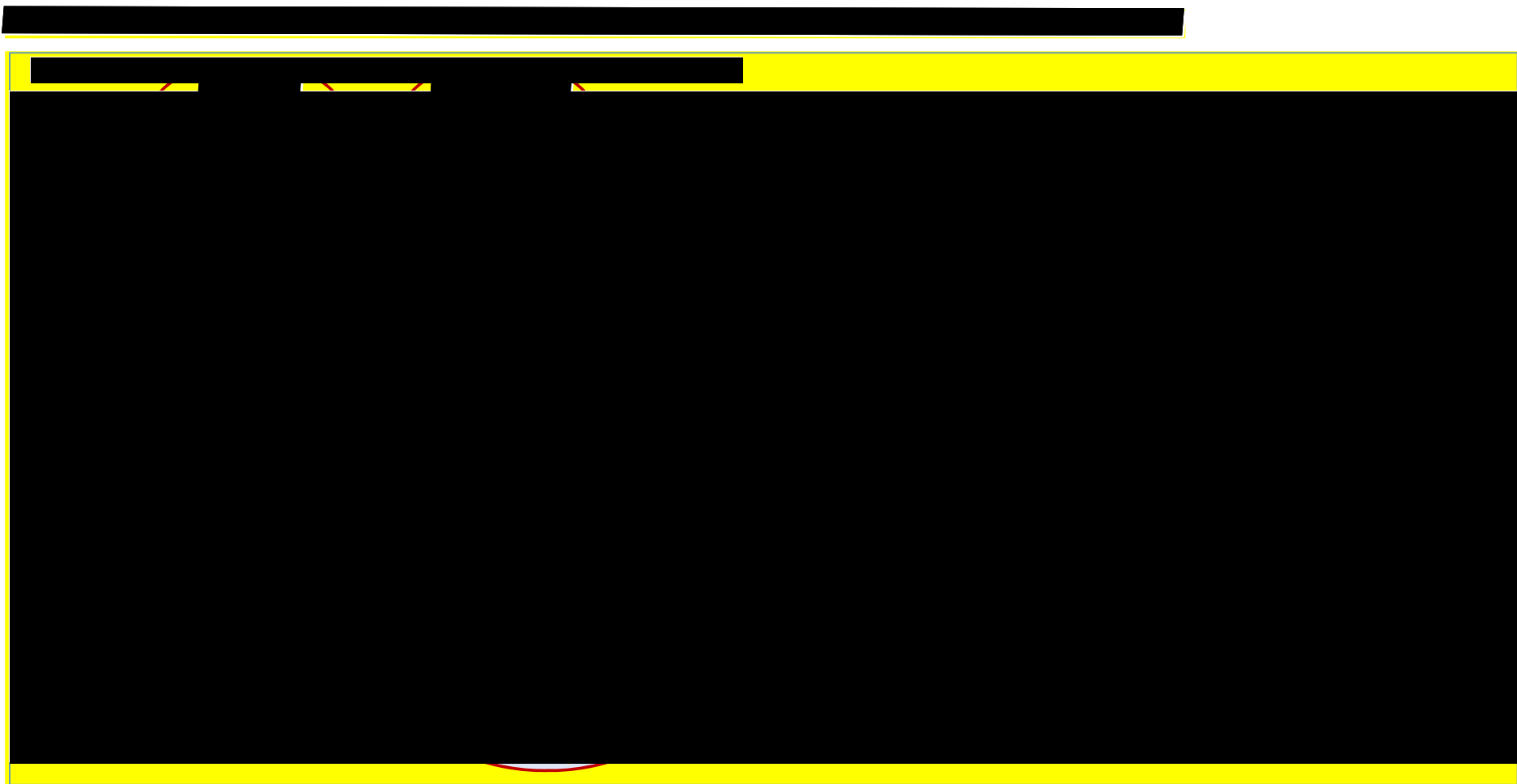
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania (łącznie dla badań pierwotnych i wtórnych; wyszukiwanie do 23 listopada 2011 r.) uzyskano łącznie 1632 trafień (Pubmed, Embase oraz Cochrane), wśród których zidentyfikowano 810 badań wtórnych. Do oceny pełnotekstowej włączono 16 publikacji, a ostatecznie do analizy zakwalifikowano 8 aktualnych przeglądów systematycznych dotyczących telaprewiru i/lub boceprewiru, które spełniły kryteria włączenia dla badań wtórnych: *Dang 2011*, *Foote 2011*, *Fowell 2010*, *Gentile 2010*, *Klibanov 2011*, *Lange 2010*, *Smith 2011* i *Tungol 2011*.

W przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania (do dnia 29 lutego 2012) odnaleziono 7 potencjalnych przeglądów systematycznych, które analizowano w pełnym tekście. Ostatecznie włączono dwa dodatkowe przeglądy systematyczne – *Cooper 2012* i *Klibanov 2012*.

Przyczyny wykluczeń publikacji analizowanych w pełnym tekście zamieszczono w tabeli w załączniku.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie włączonych przeglądów systematycznych. Dla każdego z nich przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa telaprewiru lub boceprewiru, a także zestawiono uwzględnione w tych przeglądach badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tych terapii w populacji chorych z HCV, celem weryfikacji trafności strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszej analizie.

Tabela 12. Opis przeglądu systematycznego Cooper 2012.

Źródło	Cooper 2012
Źródło finansowania	Nie podano informacji o źródle finansowania; autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych z metaanalizą.
Cel	Ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania boceprewiru i telaprewiru, podawanych w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną u chorych z WZW C, genotyp 1.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, AMED, CINAHL, TOXNET, Development and Reproductive Toxicology, Hazardous Substances Data Bank, PsycINFO, i Web of Science. Przeszukano również referencje włączonych przeglądów oraz badań klinicznych uwzględnionych w tych przeglądach i rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov).
Język	Bez ograniczeń.
Rodzaj badań	Typ: badania kliniczne z randomizacją II lub III fazy, kontrolowane placebo; wykluczano badania oceniające dawkowanie leku bez porównania do kontrolnej interwencji. Populacja: dorośli chorzy z WZW C genotyp 1, wcześniej nieleczeni oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Interwencja: boceprewir i telaprewir podawane w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną. Nie wprowadzono ograniczeń dotyczących czasu trwania terapii.
Zakres wyszukiwania	Od początku poszczególnych baz, do 3-9 października 2011.
Punkty końcowe	Głównym punktem końcowym była trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), poszukiwano również danych dotyczących odsetka chorych z nawrotem choroby oraz odsetka chorych przerywa-

Ocena wiarygodności

jących terapię, a także wykonywano analizę bezpieczeństwa pod kątem występowania niedokrwistości, neutropenii, wysypki, świądu.

Nie sprecyzowano.

Badania włączone

Do analizy włączono 10 badań z randomizacją II i III fazy z kontrolą placebo prowadzonych na grupie 5072 chorych.

Badania dotyczące boceprewiru: *SPRINT-2 (Poordad 2011)* i *SPRINT-1 (Kwo 2010)* (chorzy wcześniej nieleczeni), *RESPOND-2 (Bacon 2011)* i doniesienie konferencyjne *Flamm 2011* – chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

Badania dotyczące telaprewiru: *PROVE2 (Hézode 2009)*, *ADVANCE (Jacobson 2011)*, *PROVE1 (McHutchison 2009)* i *Kumada 2011* (chorzy wcześniej nieleczeni), *PROVE3 (McHutchison 2010)*, *REALIZE (Zauzem 2011)* – chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

Wykluczono 15 badań I fazy lub badań bez kontroli placebo.

W niniejszym raporcie nie uwzględniono doniesienia konferencyjnego *Flamm 2011*, ponieważ nie było to badanie opublikowane, a doniesienie nie dotyczyło żadnego z badań uwzględnionych w raporcie.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących boceprewir z telaprewirem, wykonano porównanie pośrednie za pomocą metody Buchera.

Badania uwzględniające ustalone dawkowanie boceprewiru i telaprewiru.

Wyniki

Boceprewir vs kontrola	Boceprewir		Kontrola		RR (95% CI)
	n/N	łącznie (95% CI)	n/N	łącznie (95% CI)	
SVR; Chorzy wcześniej nieleczeni					
<i>SPRINT-1</i>	77/103	70% (61%; 77%)	39/104	38% (33%; 42%)	1,91 (1,65; 2,21)
<i>SPRINT-2</i>	242/366		137/363		
SVR; Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii					
<i>RESPOND-2</i>	107/161	65% (60%; 71%)	17/80	21% (15%; 28%)	3,09 (2,24; 4,28)
<i>Flamm 2011</i>	86/134		14/67		
Częstość nawrotów choroby; Chorzy wcześniej nieleczeni					
<i>SPRINT-1</i>	2/81	6% (1%; 14%)	12/53	23% (17%; 28%)	0,24 (0,06; 1,00)
<i>SPRINT-2</i>	24/265		39/176		
Częstość nawrotów choroby; Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii					
<i>RESPOND-2</i>	14/121	12% (8%; 17%)	8/25	33% (21%; 47%)	0,36 (0,20; 0,62)
<i>Flamm 2011</i>	11/95		7/21		
Odsetek chorych przerywających terapię; Chorzy wcześniej nieleczeni					
<i>SPRINT-1</i>	27/103	34% (21%; 49%)	52/104	54% (49%; 60%)	0,65 (0,47; 0,89)
<i>SPRINT-2</i>	151/366		204/363		
Odsetek chorych przerywających terapię; Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii					
<i>RESPOND-2</i>	55/161	37% (31%; 44%)	55/80	69% (61%; 76%)	0,54 (0,45; 0,65)
<i>Flamm 2011</i>	55/134		47/67		
Telaprewir vs kontrola	Telaprewir		Kontrola		RR (95% CI)
	n/N	łącznie (95% CI)	n/N	łącznie (95% CI)	
SVR; Chorzy wcześniej nieleczeni					
<i>ADVANCE</i>	271/363	72% (65%; 79%)	158/361	43%(39%; 48%)	1,69 (1,50; 1,91)
<i>PROVE1</i>	53/79		31/75		
SVR; Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii					
<i>REALIZE</i>	171/266	64% (60%; 68%)	22/132	17%(13%; 22%)	3,86 (2,92; 5,09)

Częstość nawrotów choroby; Chorzy wcześniej nieleczeni

ADVANCE	27/314	8% (6%; 11%)	64/229	27% (22%; 33%)	0,30 (0,20; 0,45)
PROVE1	3/51		8/35		

Częstość nawrotów choroby; Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

REALIZE	26/204	13% (10%; 16%)	33/55	60% (51%; 69%)	0,21 (0,16; 0,29)
---------	--------	----------------	-------	----------------	--------------------------

Odsetek chorych przerywających terapię; Chorzy wcześniej nieleczeni

ADVANCE	80/363	26% (17%; 36%)	159/361	34% (15%; 55%)	0,81 (0,30; 2,22)
PROVE1	25/79		17/75		

Odsetek chorych przerywających terapię; Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

REALIZE	100/266	38% (34%; 42%)	82/132	62% (56%; 68%)	0,61 (0,52; 0,70)
---------	---------	----------------	--------	----------------	--------------------------

BOCEPREWIR vs TELAPREWIR, porównanie pośrednie
SVR:

Chorzy wcześniej nieleczeni: RR = 1,14 (95% CI: 0,93; 1,37), p = 0,20

Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: RR = 0,81 (95% CI: 0,52; 1,23), p = 0,30

Częstość nawrotów choroby:

Chorzy wcześniej nieleczeni: RR = 0,80 (95% CI: 0,18; 3,45), p = 0,77

Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: RR = 1,71 (95% CI: 0,90; 3,24), p = 0,10

Odsetek chorych przerywających terapię:

Chorzy wcześniej nieleczeni: RR = 0,80 (95% CI: 0,28; 2,29), p = 0,72

Chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii: RR = 0,88 (95% CI: 0,69; 1,12), p = 0,30

BOCEPREWIR vs TELAPREWIR, porównanie pośrednie (terapia RGT)

	Boceprewir	Telaprewir	RR (95% CI); p
SVR			
Chorzy wcześniej nieleczeni	1,69 (1,44; 1,96)	1,00 (0,82; 1,23)	1,00 (0,82; 1,23); 0,87
Chorzy po niepowodzeniu terapii	2,76 (1,81; 4,35)	-	-
Częstość nawrotów choroby			
Chorzy wcześniej nieleczeni	0,42 (0,30; 0,59)	1,31 (0,84; 2,05)	1,31 (0,84; 2,05); 0,25
Chorzy po niepowodzeniu terapii	0,48 (0,29; 0,80)	-	-
Odsetek chorych przerywających terapię			
Chorzy wcześniej nieleczeni	0,67 (0,60; 0,75)	1,08 (0,90; 1,21)	1,08 (0,90; 1,21); 0,60
Chorzy po niepowodzeniu terapii	0,47 (0,39; 0,56)	-	-

OCENA BEZPIECZEŃSTWA, boceprewir vs telaprewir, porównanie pośrednie

<u>Ustalone dawkowanie leków</u>	Boceprewir	Telaprewir	RR (95% CI); p
Niedokrwistość			
Chorzy wcześniej nieleczeni	1,63 (1,39; 1,92)	1,51 (0,88; 2,61)	1,08 (0,61; 1,90); 0,79
Chorzy po niepowodzeniu terapii	1,30 (0,42; 4,03)	1,96 (1,43; 2,68)	0,66 (0,21; 2,14) 0,49
Neutropenia			
Chorzy wcześniej nieleczeni	1,51 (0,85; 2,68)	0,81 (0,54; 1,04)	1,86 (0,96; 3,61); 0,06
Chorzy po niepowodzeniu terapii	0,86 (0,60; 1,23)	1,35 (0,90; 2,02)	0,64 (0,37; 1,09); 0,10
Wysypka			
Chorzy wcześniej nieleczeni	1,05 (0,87; 1,27)	1,49 (1,24; 1,80)	0,70 (0,54; 0,92) 0,01
Chorzy po niepowodzeniu terapii	1,99 (1,06; 3,72)	1,97 (1,50; 2,58)	1,01 (0,51; 2,00) 0,98
Świąd			
Chorzy wcześniej nieleczeni	0,95 (0,80; 1,13)	1,41 (1,20; 1,66)	0,67 (0,53; 0,85); 0,001

	Chorzy po niepowodzeniu terapii	1,10 (0,73; 1,65)	1,90 (1,54; 2,35)	0,58 (0,37; 0,92); 0,02
	<u>Terapia RGT</u>	Boceprewir	Telaprewir	RR (95% CI); p
Niedokrwistość				
Chorzy wcześniej nieleczeni		1,68 (1,47; 1,92)	1,96 (1,64; 2,33)	0,86 (0,69; 1,07); 0,17
Chorzy po niepowodzeniu terapii		2,16 (1,55; 3,02)	-	-
Neutropenia				
Chorzy wcześniej nieleczeni		1,18 (0,98; 1,42)	0,81 (0,65; 1,02)	1,46 (1,09; 1,95); 0,05
Wysypka				
Chorzy wcześniej nieleczeni		1,11 (0,92; 1,33)	1,48 (1,26; 1,74)	0,75 (0,59; 0,96); 0,02
Chorzy po niepowodzeniu terapii		3,33 (1,63; 6,83)	-	-
Świąd				
Chorzy wcześniej nieleczeni		0,88 (0,73; 1,04)	1,31 (1,16; 1,48)	0,67 (0,54; 0,83); 0,0003
Chorzy po niepowodzeniu terapii		1,06 (0,70; 1,59)	-	-
Wnioski	Boceprewir i telaprewir charakteryzują się podobną skutecznością w zakresie uzyskiwania SVR, częstości nawrotów oraz przerywania terapii u pacjentów leczonych zarówno w określonym czasie trwania leczenia oraz terapii zależnej od odpowiedzi (RGT).			

Tabela 13. Opis przeglądu systematycznego Dang 2011.

Źródło	Dang 2011
Źródło finansowania	Nie podano informacji o źródle finansowania oraz na temat konfliktu interesów.
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych z metaanalizą.
Cel	Ocena efektywności przeciwwirusowej telaprewiru u pacjentów nieleczonych oraz chorych, którzy nie uzyskali SVR podczas wcześniejszej terapii.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych MEDLINE, EMBASE, CENTRAL the Web of Science oraz ChineseBiomedical Database; poszukiwanie abstraktów konferencyjnych, rozpraw i prac pisemnych poprzez ARTICALFIRST, PAPERFIRST and PROQUEST oraz analiza referencji włączonych przeglądów oraz badań klinicznych uwzględnionych w tych przeglądach i rejestrze badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov).
Język	Nie sprecyzowano.
Rodzaj badań	Typ: badania kliniczne z randomizacją. Populacja: chorzy obu płci, bez względu na wiek i pochodzenie, z WZW C genotyp 1. Interwencja: telaprewir bez względu na dawkę, okres podawania, podawana samodzielnie lub w skojarzeniu w porównaniu do braku interwencji, placebo lub innej interwencji.
Zakres wyszukiwania	Do 8 września 2010.
Punkty końcowe	Głównym punktem końcowym była odpowiedź wirusologiczna definiowana jako redukcja wykrywalnego RNA HCV (z włączeniem SVR i końcowej odpowiedzi na leczenie [ETR, z ang. <i>end of treatment response</i>]). Dodatkowo oceniano także bezpieczeństwo oraz częstość przerwania leczenia.
Ocena wiarygodności	Ocenę wiarygodności analizowanych badań z uwzględnieniem błędów metodologicznych przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Cochrane.
Badania włączone	Do analizy włączono 5 badań z randomizacją: <i>Reesink 2006</i> , <i>Forestier 2007</i> , <i>PROVE1 (McHutchison 2009)</i> , <i>PROVE2 (Hézode 2009)</i> i <i>PROVE3 (McHutchison 2010)</i> .
Wyniki	Skuteczność: <i>Pacjenci wcześniej nieleczeni lub z brakiem SVR podczas wcześniejszej terapii:</i> Zaobserwowano, że prawdopodobieństwo wystąpienia SVR i ETR było o odpowiednio 33% i 32% wyższe dla telaprewiru w porównaniu do grupy kontrolnej. W badaniu <i>PROVE3</i> odnotowano, że prawdopodobieństwo

Wnioski

uzyskania SVR i ETR było istotnie (dla obu $p < 0,0001$) w porównaniu do grupy chorych leczonych IFN i rybawiryną.

Pacjenci wcześniej nieleczeni: Nie odnotowano istotnej różnicy w częstości występowania ETR pomiędzy grupą chorych leczonych telaprewirem a grupą placebo – RR = 2,19 (95% CI: 0,48; 9,96). Również zestawienie telaprewiru w skojarzeniu z IFN i IFN w połączeniu z rybawiryną nie wykazało znamiennych różnic w prawdopodobieństwie uzyskania SVR i ETR – odpowiednio: RR = 1,21 (95% CI: 0,93; 1,56) i RR = 0,77 (95% CI: 0,53; 1,13). Istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania ETR obserwowano natomiast w grupie chorych leczonych telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną (T12PR12, T12PR24 i T12PR48) w porównaniu do grupy kontrolnej (PR48) – odpowiednio: RR = 1,48 (95% CI: 1,22; 1,79), RR = 1,25 (95% CI: 1,04; 1,52) i $p = 0,025$. Częstość uzyskania SVR była istotnie wyższa dla T12PR24 (RR = 1,48 [95% CI: 1,20; 1,83]) i T12PR48 ($p = 0,001$), dla T12PR12 różnice te nie osiągnęły progu znamienności – RR = 1,19 (95% CI: 0,91; 1,56). Nie obserwowano znamiennych różnic w porównaniu dwóch schematów leczenia telaprewirem – T12PR24 i T12PR48.

Pacjenci z brakiem SVR podczas wcześniejszej terapii: Zarówno częstość występowania SVR, jak i ETR, była istotnie wyższa w każdej z trzech grup telaprewiru (T12PR24, T24PR48, T24P24) w porównaniu do grupy kontrolnej. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR było również istotnie wyższe w grupie T12PR24 i T24PR48 w porównaniu do grupy T24P24 (dla obu $p < 0,0001$) – nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy T12PR24 i T24PR48. Wśród chorych z nawrotem wirerii stosujących możliwe schematy telaprewiru prawdopodobieństwo uzyskania SVR było istotnie większe nie w grupie kontrolnej. Częstość występowania była również znamienne większa w grupie T12PR24 i T24PR48 w porównaniu do grupy T24P24 (odpowiednio $p = 0,015$ i $p = 0,002$) – nie zaobserwowano istotnych różnic między T12PR24 a T24PR48 ($p = 0,504$). U pacjentów z brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię, przyjmujących T12PR24 i T24PR48 prawdopodobieństwo uzyskania SVR było znamienne większe niż w grupie kontrolnej (dla obu $p < 0,0001$) – nie zaobserwowano istotnych różnic między T12PR24 a T24PR48 ($p = 0,824$).

Bezpieczeństwo: Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych było o 45% większe w grupie telaprewiru w porównaniu do grupy kontrolnej – RR = 1,45 (95% CI: 1,00; 2,10). Również częstość występowania przerwania leczenia była znamienne większa w grupie telaprewiru niż w grupie kontrolnej (RR = 2,23 [95% CI: 1,40; 3,55]).

Telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną jest efektywną terapią u pacjentów z WZW C genotyp 1 wcześniej nieleczonych oraz z nawrotem lub brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie w odniesieniu do SVR, pomimo iż wiąże się z dużą częstością przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych. Schemat T12PR24 może być optymalnym standardem leczenia dla WZW C. Konieczne jest przeprowadzenie większej liczby badań RCT w celu oceny długotrwałych efektów działania telaprewiru.

Tabela 14. Opis przeglądu systematycznego Foote 2011.

Źródło	Foote 2011
Źródło finansowania	Nie podano informacji o źródle finansowania, ale zaznaczono, że jeden z autorów (Foote) był zatrudniony przez Pharmaceuticals Inc.
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych bez metaanalizy.
Cel	Ocena farmakologii, farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych MEDLINE i EMBASE; informacje z ulotek, doniesienia konferencyjne oraz nieopublikowane badania kliniczne II i III fazy na podstawie <i>clinicaltrials.gov</i> .
Język	Angielski.
Rodzaj badań	Typ: badania dotyczące farmakologii, badania kliniczne oraz analizy bezpieczeństwa. Populacja: WZW C. Interwencja: boceprewir.
Zakres wyszukiwania	1996 – Maj 2011.
Punkty końcowe	Nie zdefiniowano z góry poszukiwanych punktów końcowych. Punkty końcowe opisywane we włączonych badaniach: SVR i bezpieczeństwo.

Ocena wiarygodności	Nie przedstawiono.
Badania włączone	<p>Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono następujące badania z randomizacją: <i>SPRINT-1</i> (Kwo 2010), <i>SPRINT-2</i> (Poordad 2011) i <i>RESPOND-2</i> (Bacon 2011).</p> <p>Skuteczność:</p> <p><i>SPRINT-1: Część 1:</i> Bez względu na czas trwania leczenia oraz obecność okresu wprowadzającego, prawdopodobieństwo uzyskania SVR było istotnie większe w grupach chorych otrzymujących boceprewir w porównaniu do grupy kontrolnej (PRB28 p = 0,013, PR4/PRB24 p = 0,05, PRB48 p < 0,0001, PR4/PRB44 p < 0,0001 vs PR48). Istotnie niższy odsetek nawrotów choroby stwierdzono w 48-tygodniowych schematach leczenia boceprewirem w porównaniu do PR48. Częstość SVR była liczbowo większa w grupach z 48-tygodniową terapią w porównaniu do grup z 28-tygodniowymi schematami leczenia boceprewirem. Nieznacznie niższy odsetek chorych z przełomem obserwowano w grupach leczenia boceprewirem uwzględniających 4-tygodniowy okres wprowadzający niż w grupach bez tego okresu – p = 0,057. <i>Część 2:</i> W grupie chorych leczonych schematem ze standardową dawką rybawiryny obserwowano SVR u 50% w porównaniu do 36% w grupach leczenia z niższą dawką rybawiryny. W schematach terapii z niższą dawką rybawiryny obserwowano także wyższy odsetek chorych z nawrotem w porównaniu do pacjentów przyjmujących standardową dawkę rybawiryny.</p> <p><i>SPRINT-2:</i> Częstość SVR była znamienne większa w obu ramionach leczenia boceprewirem (zarówno dla analizy łącznej, jak i osobnej dla każdego z ramion: RGT i PR4/PRB44) niż w grupie kontrolnej (dla wszystkich porównań p < 0,001). Odsetek chorych z nawrotem wirerii był wyższy w grupie pacjentów grupy kontrolnej w porównaniu do obu grup leczonych boceprewirem (dla obu p < 0,001).</p>
Wyniki	<p><i>RESPOND-2:</i> Odsetek chorych z SVR był znamienne niższy w grupie kontrolnej w porównaniu do obu ramion boceprewiru (dla obu p < 0,001). We wszystkich ramionach chorzy nawrotem wirerii częściej uzyskiwali SVR niż pacjenci wcześniej nieodpowiadający na leczenie.</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <p><i>SPRINT-1:</i> Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: ból głowy, zmęczenie, nudności i niedokrwistość – częstość występowania była ogólnie podobna w grupach boceprewiru i grupie kontrolnej. odsetek chorych z zaburzeniem smaku lub niedokrwistością lub kończących leczenie przedwcześnie był wyższy w grupach boceprewiru w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio: 27% vs 9%, 55% vs 34% i 9-19% vs 8%).</p> <p><i>SPRINT-2:</i> Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: zmęczenie, ból głowy i nudności. Częstość występowania niedokrwistości oraz zaburzeń smaku była znamienne wyższa w grupach leczenia zawierającego boceprewir niż w grupie kontrolnej (dla obu p < 0,001).</p> <p><i>RESPOND-2:</i> Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym we wszystkich analizowanych grupach były objawy grypopodobne. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych odnotowano u 2%, 8% i 12% chorych leczonych odpowiednio schematami PR48, RGT i PR4/PRB44 (istotne różnice odnotowano między PR48 a PR4/PRB44 – p = 0,02). Niedokrwistość występowała u większego odsetka chorych leczonych schematami z boceprewirem w porównaniu do grupy kontrolnej (43% w RGT i 46% w PR4/PRB44 vs 20% PR48). Częściej podczas stosowania boceprewiru w odniesieniu do grupy kontrolnej występowały także zaburzenia smaku, wysypka i suchość skóry.</p>
Wnioski	<p>Boceprewir w leczeniu WZW C genotyp 1 powinien być podawany w skojarzeniu z peg-IFN α-2a i rybawiryną. Obserwowana poprawa odsetka odpowiedzi podczas tej terapii świadczy o tym, że boceprewir może być opłacalną opcją leczenia chorych z WZW C wcześniej nieleczonych lub z brakiem odpowiedzi czy nawrotem wirerii podczas wcześniejszej terapii. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w celu określenia potencjalnej oporności i interakcji z innymi lekami.</p>

Tabela 15. Opis przeglądu systematycznego Fowell 2010.

Źródło	Fowell 2010
Źródło finansowania	Nie podano informacji o źródle finansowania, autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych bez metaanalizy.
Cel	Analiza farmakologii, farmakokinetyki oraz badań I, II i III fazy dotyczących telaprewiru.

Przeszukane bazy danych	Bazy danych PUBMED i MEDLINE; abstrakty konferencyjne z AASLD (z ang. <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>) i EASL (z ang. <i>European Association for the Study of Liver</i>), lista referencji odnalezionych artykułów oraz badania w toku na podstawie rejestru <i>US National Institute of Health</i> .
Język	Angielski.
Rodzaj badań	Typ: nie sprecyzowano. Populacja: nie sprecyzowano. Interwencja: nie sprecyzowano.
Zakres wyszukiwania	Do marca 2010.
Punkty końcowe	Nie zdefiniowano z góry poszukiwanych punktów końcowych. Punkty końcowe opisywane we włączonych badaniach: SVR i bezpieczeństwo.
Ocena wiarygodności	Nie przedstawiono.
Badania włączone	Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii telaprewirem włączono następujące badania: I faza: <i>Forestier 2007, Kieffer 2007, Lawitz 2008, Reesink 2006 i Sarrazin 2007</i> . II faza: <i>C208 (Marcellin 2009a), C209 (Benhamou 2009), C210 (Foster 2009), PROVE1 (McHutchison 2009), PROVE2 (Hézode 2009) i PROVE3 (McHutchison 2010)</i> . III faza: <i>ADVANCE, ILLUMINATE i REALIZE</i> – w badania przedstawiono jedynie charakterystykę metodyki badań III fazy, bez podania referencji.
Wyniki	Skuteczność: <i>PROVE1:</i> W grupie T12PR24 i T12PR48 61% i 67% chorych wykazywało SVR w porównaniu do 41% pacjentów z grupy kontrolnej (odpowiednio: $p = 0,02$ i $p = 0,002$). <i>PROVE2:</i> W grupie kontrolnej odsetek chorych z SVR wynosił 46%, a w grupach telaprewiru T12PR24, T12PR12 i T12P12 odpowiednio 69% ($p = 0,004$), 60% ($p = 0,12$) i 36% ($p = 0,003^*$). W obu powyższych badaniach odnotowano, że w grupach chorych leczonych schematem telaprewiru wyższy odsetek SVR był związany z wyższym odsetkiem RVR niż w przypadku grupy kontrolnej (69-80% vs 11-13%) i niższym odsetkiem nawrotów choroby. <i>PROVE3:</i> Odsetek chorych uzyskujących SVR w grupach terapii trójlekowej z telaprewirem był istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 51% i 53% vs 14%; dla wszystkich $p < 0,001$). W grupie T24P24 odsetek chorych uzyskujących SVR wynosił 24% – w porównaniu do grupy kontrolnej różnice te nie były istotne statystycznie. <i>C208:</i> Odsetki chorych uzyskujących SVR w grupach chorych leczonych telaprewirem podawanym co 8 godzin w połączeniu z peg-IFN α i rybawiryną były podobne do tych w grupach pacjentów przyjmujących terapię trójlekową z telaprewirem podawanym co 12 godzin (81-85% vs 82-83%). Bezpieczeństwo: <i>PROVE1 i PROVE2:</i> Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były typowe działania ogólnoustrojowe dla IFN (np. zmęczenie lub ból głowy). Działania niepożądane występujące znacznie częściej w schematach leczenia zawierających telaprewir obejmowały: niedokrwistość, świąd, nudności, biegunkę i wysypkę. W badaniu <i>PROVE1</i> odsetek chorych kończących leczenie z powodu działań niepożądanych był wyższy w grupie telaprewiru w porównaniu do grupy kontrolnej (21% vs 11%), podobnie było w przypadku poważnych działań niepożądanych. <i>PROVE3:</i> Ogólny profil bezpieczeństwa telaprewiru u pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia peg-IFN α i rybawiryną był podobny do profilu u chorych wcześniej nieleczonych.
Wnioski	Telaprewir wykazuje korzystny wpływ w terapii WZW C, mimo iż poprawa efektywności leczenia związana jest z dodatkowymi działaniami niepożądanymi i pojawiającą się nietolerancją. Konieczność kontynuacji leczenia peg-IFN i rybawiryną oznacza, że chorzy z niewyrównaną marskością wątroby lub niewydolnością nerek nie uzyskają dodatkowych korzyści zdrowotnych z terapii telaprewirem. Dalszych informacji powinny dostarczyć badania III fazy.

* w przeglądzie podano błędną wartość p, prawidłowa wynosi $p = 0,2$ i wskazuje na brak istotnych różnic między analizowanymi grupami.

Tabela 16. Opis przeglądu systematycznego Gentile 2010.

Źródło	Gentile 2010
Źródło finansowania	Nie podano informacji o źródle finansowania, autorzy nie zgłosili konfliktu interesów, zaznaczono, że żaden z autorów nie otrzymał finansowego wynagrodzenia za przygotowanie publikacji.
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych bez metaanalizy.
Cel	Przegląd aktualnie dostępnych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa telaprewiru.
Przeszukane bazy danych	Baza danych MEDLINE; abstrakty konferencyjne głównych konferencji międzynarodowych na temat wirusowego zapalenia wątroby.
Język	Nie sprecyzowano.
Rodzaj badań	Typ: nie sprecyzowano. Populacja: nie sprecyzowano. Interwencja: nie sprecyzowano.
Zakres wyszukiwania	Nie sprecyzowano.
Punkty końcowe	Nie zdefiniowano z góry poszukiwanych punktów końcowych. Punkty końcowe opisywane we włączonych badaniach: SVR i bezpieczeństwo.
Ocena wiarygodności	Nie przedstawiono.
Badania włączone	Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii telaprewirem włączono następujące badania: I faza: <i>Forestier 2007</i> , <i>Kieffer 2007</i> i <i>Reesink 2006</i> . II faza: <i>C208 (Marcellin 2009a)</i> , <i>C209 (Foster 2009)</i> , <i>C210 (Behamou 2009)</i> , <i>Lawitz 2008</i> , <i>PROVE1 (McHutchison 2009)</i> , <i>PROVE2 (Hézode 2009)</i> , <i>PROVE3 (McHutchison 2009b)</i> i <i>Shiffman 2008</i> . I faza: Skuteczność: Telaprewir stosowany w monoterapii był dobrze tolerowany, a u chorych nie występowały żadne poważne działania niepożądane (<i>Reesink 2006</i>). Redukcja stężenia RNA HCV była wyższa w grupie telaprewiru w skojarzeniu z peg-IFN w porównaniu do monoterapii tymi lekami (<i>Forestier 2007</i>). Wszyscy chorzy, którzy po okresie 14 dni terapii telaprewirem (w monoterapii lub skojarzeniu) w badaniu <i>Forestier 2007</i> leczeni byli dodatkowo przez 46 tygodni skojarzeniem peg-IFN i rybawiryny, wykazywali niewykrywalne RNA HCV po 24 tygodniach od zakończenia leczenia (<i>Kieffer 2007</i>). Bezpieczeństwo: Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w badaniu <i>Reesink 2006</i> były: działania związane ze skórą (suchość) i działania żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności). W badaniu <i>Forestier 2007</i> do działań takich należały: ból głowy, ból mięśni, suchość skóry, wysypka, nudności i biegunka. II faza: Skuteczność: <i>Lawitz 2008</i> : SVR odnotowano u 66,7% chorych leczonych telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną. U 2 chorych (16,7%) stwierdzono odmianę wirusa oporną na leczenie (jednakże nastąpił u nich spadek miana wirusa do wartości niewykrywalnych do 22. dnia badania), a u dwóch innych odnotowano przełom choroby w czasie okresu obserwacji bez podawania leczenia. <i>PROVE1</i> : Odsetek chorych z SVR był istotnie wyższy w grupie pacjentów leczonych T12PR24 w porównaniu do standardowej terapii (61% vs 41%). Odsetek ten był niższy w grupie T12PR12 i wynosił 35%. Nie zaobserwowano znamienych różnic w częstości występowania SVR między grupą chorych leczonych T12PR24 a T12PR48 (61% vs 67%). Częstość występowania przełomu wirusologicznego w grupach telaprewiru wynosiła 7%. Większe prawdopodobieństwo nawrotu choroby obserwowano u pacjentów z grupy T12PR12 w porównaniu do T12PR24 (33% vs 2%). <i>PROVE2</i> : Odsetek chorych z SVR był istotnie wyższy w grupie pacjentów leczonych T12PR24 w porównaniu do standardowej terapii (69% vs 46%). Z kolei w grupie T12PR12 odsetek ten wy-
Wyniki	

Wnioski

nosił 60%. Najniższy odsetek chorych uzyskujących SVR obserwowano w grupie T12P12 – 36%. Częstość występowania przełomu wirusologicznego w grupach telaprewiru wynosiła 10%. Większe prawdopodobieństwo nawrotu choroby obserwowano u pacjentów z grupy T12PR12 w porównaniu do T12PR24 (30% vs 14%).

PROVE3: Prawdopodobieństwo uzyskania SVR wynosiło 51% w grupie T12PR24, 53% w grupie T24PR48, 24% w grupie T24P24 i 14% w grupie kontrolnej. W podgrupie chorych z brakiem wcześniejszej odpowiedzi na leczenie częstość SVR była mniejsza niż w grupie pacjentów z nawrotem: odpowiednio w T12PR24 39% vs 69%, w T24PR48 38% vs 76%, w T24P24 11% vs 42% i w grupie kontrolnej 9% vs 20%. Odsetki chorych z SVR były podobne w grupach pacjentów z i bez marskości wątroby.

Shiffman 2008: Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 4. tygodniu stwierdzono u 38% chorych z zerową odpowiedzią (w badaniu chorzy otrzymywali schemat T12PR48), u 79% pacjentów z częściową odpowiedzią i u 80% chorych z nawrotem podczas wcześniejszej terapii (w obu podgrupach stosowano T12PR24).

C208: Odsetki chorych uzyskujących SVR były podobne zarówno w grupach chorych otrzymujących różne dawki telaprewiru (83% w przypadku dawki 750 mg i 82 dla dawki 1125 mg), jak i w grupach chorych leczonych telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α -2a lub α -2b (odpowiednio 84% i 82%).

C209: Stwierdzono, że w przeciwieństwie do pacjentów z HCV genotyp 3, u chorych z genotypem 2 telaprewir jest efektywną opcją leczenia.

C210: Zaobserwowano, że skojarzenie telaprewiru z peg-IFN i rybawiryną u pacjentów z HCV genotyp 4 wykazuje większą aktywność przeciwwirusową niż standardowa terapia lub telaprewir w monoterapii.

Bezpieczeństwo:

W badaniu *Lawitz 2008* najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były objawy grypopodobne, zmęczenie, ból głowy, nudności, niedokrwistość, depresja i świąd. Większość odnotowanych reakcji skórnych miała charakter łagodny. W próbie *PROVE1* w grupach pacjentów przyjmujących telaprewir częściej niż w grupie standardowej terapii obserwowano wysypkę, świąd, nudności i biegunkę. Odsetki chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych oraz u których stwierdzono wysypkę były większe w grupach telaprewiru w porównaniu do standardowej terapii (odpowiednio: 21% vs 11% i 59% vs 41%). Mediana czasu do momentu pojawienia się wysypki wynosiła 9-12 dni. Również w badaniu *PROVE2* świąd i wysypka występowały częściej w grupach z telaprewirem w porównaniu do grupy kontrolnej. Mediana czasu do przerwania leczenia z powodu wysypki wynosiła 73 dni. Ogólnie odsetek chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych wynosił 12% w ramionach z telaprewirem i 7% w grupie kontrolnej.

Telaprewir posiada akceptowalny profil farmakokinetyczny i wydaje się być efektywnym lekiem przeciwwirusowym przeciw HCV, jednak niskie bariery genetyczne i pojawiające się szybko podczas monoterapii odmiany odporne zmniejszą jego skuteczność. Skojarzenie telaprewiru z peg-IFN i rybawiryną jest bardziej efektywne, ale, mimo krótszego okresu leczenia, wiąże się z większą liczbą działań niepożądanych w porównaniu do terapii standardowej.

Tabela 17. Opis przeglądu systematycznego Klibanov 2011.

Źródło	Klibanov 2011
Źródło finansowania	Nie podano informacji o źródle finansowania oraz na temat konfliktu interesów.
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych bez metaanalizy.
Cel	Przegląd danych literaturowych na temat farmakokinetyki, farmakodynamiki oraz efektywności klinicznej telaprewiru.
Przeszukane bazy danych	Baza danych MEDLINE; abstrakty z konferencji dotyczących wirusów wątrobowych oraz HIV.
Język	Nie sprecyzowano.
Rodzaj badań	Typ: badania kliniczne i przedkliniczne. Populacja: chorzy na WZW C.

	Interwencja: telaprewir.
Zakres wyszukiwania	Styczeń 1996 – Lipiec 2011.
Punkty końcowe	Nie zdefiniowano z góry poszukiwanych punktów końcowych. Punkty końcowe opisywane we włączonych badaniach: SVR i bezpieczeństwo.
Ocena wiarygodności	Nie przedstawiono.
Badania włączone	Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii telaprewirem włączono następujące badania: I faza: <i>Forestier 2007</i> i <i>Reesink 2006</i> . II faza: <i>C208 (Marcellin 2011)</i> , <i>C209 (Foster 2010)</i> , <i>C210 (Benhamou 2010)</i> , <i>Lawitz 2008</i> , <i>PROVE1 (McHutchison 2009)</i> , <i>PROVE2 (Hézode 2009)</i> , <i>PROVE3 (McHutchison 2010)</i> i <i>Study110 (Sulkowski 2011)</i> . III faza: <i>ADVANCE (Jacobson 2011)</i> , <i>ILLUMINATE (Sherman 2010)</i> i <i>REALIZE (Zeuzem 2011)</i> .
Wyniki	Faza I: Badania I fazy dowodzą, że telaprewir (w optymalnej dawce 750 mg co 8 godzin) istotnie obniża stężenie RNA HCV i prowadzi do uzyskania wczesnego i szybkiego wirusowego klirensu HCV w porównaniu do peg-IFN α -2a. II faza: Badania II fazy dowodzą, że skojarzenie telaprewiru z peg-IFN i rybawiryną zwiększa odsetek chorych z SVR wśród pacjentów z HCV genotyp 1. Dane z dwóch największych badań (<i>PROVE1</i> i <i>PROVE2</i>) wskazują, że długość terapii telaprewirem w połączeniu ze standardową terapią mogłaby być zredukowana z 48 do 24 tygodni w grupie chorych wcześniej nieleczonych. W badaniu <i>PROVE3</i> wykazano, że chorzy z brakiem SVR podczas wcześniejszej terapii standardowej, których poddano leczeniu telaprewirem w skojarzeniu z terapią standardową, wykazują większe prawdopodobieństwo osiągnięcia SVR. Ponadto wykazano, że 12-tygodniowy okres leczenia telaprewirem charakteryzuje się lepszym profilem ryzyka-korzyści w porównaniu do terapii 24-tygodniowej. Dane z mniejszych badań II fazy sugerują, że telaprewir może być również skuteczny u pacjentów z HCV genotyp 2, jednak jego aktywność przeciwwirusowa w grupie chorych z genotypem 3 lub 4 jest obniżona. Wykazano również podobny wpływ na uzyskanie SVR pomiędzy 8- i 12-godzinnym schematem podawania telaprewiru, jednak konieczne są dalsze badania potwierdzające te rezultaty. III faza: Badania III fazy potwierdzają rezultaty prób klinicznych II fazy. W grupie pacjentów wcześniej nieleczonych zastosowanie 12-tygodniowego okresu początkowego leczenia telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną skutkowało zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania SVR. W badaniu <i>ADVANCE</i> stwierdzono także, że 12-tygodniowy okres leczenia telaprewirem charakteryzuje się niższym odsetkiem niepowodzenia leczenia niż okres 8-tygodniowy. W próbie tej nie zaobserwowano znamiennych różnic między standardowym schematem leczenia telaprewirem, a schematem stosującym 4-tygodniowy okres wprowadzający w postaci peg-IFN i rybawiryną. W badaniu <i>REALIZE</i> odnotowano, że u chorych z nawrotem lub częściową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie telaprewir wykazuje istotną efektywność. Również wśród chorych z marskością wątroby obserwowano wysoki odsetek chorych osiągających trwałą odpowiedź wirusologiczną (do 73% w badaniach <i>ILLUMINATE</i> i <i>ADVANCE</i>).
Wnioski	Telaprewir jako bezpośrednio działający lek przeciwwirusowy może spełnić istotną rolę w polepszeniu opieki zdrowotnej nad chorymi z HCV.

Tabela 18. Opis przeglądu systematycznego Klibanov 2012.

Źródło	Klibanov 2012
Źródło finansowania	Nie podano informacji o źródle finansowania oraz na temat konfliktu interesów.
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych bez metaanalizy.
Cel	Przegląd danych literaturowych na temat farmakologii, farmakokinetyki, farmakodynamiki oraz efektywności klinicznej boceprewiru.

Przeszukane bazy danych	Baza danych MEDLINE; abstrakty z konferencji <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i> , <i>Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections</i> , <i>Asian Pacific Association for the Study of the Liver</i> i <i>European Association for the Study of the Liver</i> .
Język	Nie sprecyzowano.
Rodzaj badań	Typ: badania kliniczne i przedkliniczne. Populacja: chorzy na WZW C. Interwencja: boceprewir.
Zakres wyszukiwania	Styczeń 1996 – Lipiec 2011.
Punkty końcowe	Nie zdefiniowano z góry poszukiwanych punktów końcowych. Punkty końcowe opisywane we włączonych badaniach: SVR i bezpieczeństwo.
Ocena wiarygodności	Nie przedstawiono.
Badania włączone	Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii boceprewirem włączono następujące badania: I faza: <i>PO4887 (Sarrazin 2007)</i> (chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii). II faza: <i>SPRINT-1 (Kwo 2010)</i> – chorzy wcześniej nieleczeni, <i>PO3659</i> (doniesienia konferencyjne <i>Schiff 2008</i> i <i>Schiff 2008a</i>) – chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. III faza: <i>SPRINT-2 (Poordad 2011)</i> – chorzy wcześniej nieleczeni, <i>RESPOND-2 (Bacon 2011)</i> – chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Autorzy przeglądu włączyli również kilka badań prowadzonych w populacji chorych na WZW C o genotypie innym niż 1 (2 i 3), ponieważ jednak nie była to populacja docelowa uwzględniona w niniejszym raporcie, nie przedstawiono wyników tych badań. Autorzy włączyli również publikację przedstawiającą łączną analizę badań I i II fazy oraz kilka publikacji prezentujących wyniki łącznej analizy badań III fazy, ponieważ jednak nie to były to badania pierwotne, tylko analizy wtórne (nie będące przeglądami systematycznymi), nie zostały włączone do niniejszego raportu.
Wyniki	Faza I: W badaniu <i>PO4887</i> oceniano w układzie naprzemiennym (<i>cross-over</i>) monoterapię boceprewirem przez 1 tydzień, w porównaniu do 2 tygodni monoterapii peg-IFN α -2b i 2 tygodni terapii skojarzonej tymi dwoma lekami. Wyniki badań I fazy wskazują na zależność skuteczności boceprewiru od jego dawki oraz na addytywny efekt odpowiedzi farmakodynamicznej boceprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2b. II faza: Badania II fazy dowodzą, że skojarzenie boceprewiru z peg-IFN i rybawiryną zwiększa odsetek chorych z SVR wśród pacjentów z HCV genotyp 1. W badaniu <i>SPRINT-1</i> wśród chorych z WZW C wcześniej nie leczonych częstość SVR była istotnie większa w grupach z boceprewirem (bez względu na długość podawanej terapii) niż w kontroli otrzymującej standardową terapię pegylovanym interferonem i rybawiryną. W grupie kontrolnej odsetek chorych z SVR wynosił 38%, w grupach z boceprewirem, gdzie chorzy leczeni byli przez 24 tygodnie odsetek ten wynosił 56% w grupie z okresem wprowadzającym (<i>lead-in</i>) i 54% w grupie otrzymującej boceprewir od początku terapii, odpowiednio $p = 0,005$ i $p = 0,013$ wobec kontroli. Natomiast u chorych leczonych przez 48 tygodni częstość SVR była większa i wynosiła 75% u chorych z grupy z okresem wprowadzającym i 67% w grupie leczonej boceprewirem od początku terapii, $p < 0,0001$ wobec kontroli. W drugiej części badania SVR uzyskiwało 36% chorych z grupy z małą dawką rybawiryny w porównaniu do 50% chorych stosujących standardową dawkę tego leku. Terapia zawierająca boceprewir okazała się również skutecznie zmniejszać częstość nawrotów choroby, w porównaniu do grupy kontrolnej ze standardową terapią. W grupie ze zmniejszoną dawką rybawiryny częstość nawrotów była większa niż w grupie ze standardową dawką tego leku. Przełom wirusologiczny raportowano rzadziej u chorych z grup z 4-tygodniowym okresem wprowadzającym niż w grupach bez takiego okresu. Ogółem częstość przerywania terapii była większa w grupach z boceprewirem niż w kontroli, 26-53% vs 15%. Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych występowało u 9-19% chorych z grup z boceprewirem i u 8% chorych z grupy kontrolnej. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi raportowanymi w grupach z boceprewirem były niedokrwistość (24-63%), nudności (38-63%) i ból głowy (40-81%). Tylko niedokrwistość (55% vs 34%) i zaburzenia smaku (27% vs 9%) były istotnie częstsze u chorych leczonych wg schematu zawierającego boceprewir w porównaniu do kontroli bez tego leku. W badaniu

40% chorych stosowało erytropoetynę.

Autorzy przeglądu opisali również wyniki badania II fazy *PO3659* prowadzonego w populacji chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, jednak były to wyniki zaprezentowane jedynie w postaci doniesień konferencyjnych – w niniejszym raporcie nie włączono danych z doniesień konferencyjnych, nie dotyczących opublikowanych badań.

III faza:

Badania III fazy potwierdzają rezultaty prób klinicznych II fazy. W momencie tworzenia przeglądu dostępne były końcowe wyniki dwóch badań RCT, *SPRINT-2* prowadzonego w populacji chorych wcześniej nieleczonych oraz *RESPOND-2* włączającego chorych z HCV genotyp 1, u których poprzednia terapia zakończyła się niepowodzeniem.

W próbie *SPRINT-2* częstość SVR była większa w grupach z boceprewirem niż w kontroli ze standardową terapią. Odsetek chorych z SVR nie różnił się pomiędzy grupami z boceprewirem otrzymującymi 24- i 48-tygodniowy schemat terapii. Autorzy wykonali analizę w podgrupach wyróżnionych ze względu na rasę (Afroamerykanie i nie-Afroamerykanie) wskazującą, że boceprewir jest skuteczny u Afroamerykanów, ale częstość SVR jest mniejsza. Ogółem częstość nawrotów choroby była mniejsza u chorych otrzymujących boceprewir niż w grupie kontrolnej. Działania niepożądane raportowano u ponad 98% chorych, a poważne działania niepożądane wystąpiły u 9%, 11% i 12% chorych odpowiednio z grupy kontrolnej oraz grup z boceprewirem o schemacie 24- i 48-tygodniowym. Zmęczenie (53-60%), bóle głowy (42-46%), nudności (42-48%) i dreszcze (28-36%) były najczęstszymi działaniami niepożądanymi we wszystkich grupach. Częstość występowania niedokrwistości i zaburzeń smaku była większa u chorych leczonych boceprewirem niż w grupie kontrolnej. Zaburzenia smaku raportowano u 18% chorych z grupy kontrolnej i 37% i 43% chorych z grup boceprewiru o 24- i 48-tygodniowym leczeniu, a niedokrwistość wystąpiła odpowiednio u 29%, 49% i 49% chorych. Ogółem 13% chorych w grupie kontrolnej i 21% chorych z grup z boceprewirem wymagało redukcji dawki peg-IFN i rybawiryny. 43% chorych z grup z boceprewirem stosowało erytropoetynę, podczas gdy w grupie kontrolnej odsetek ten wynosił 24%, $p < 0,001$, a transfuzje krwi wykonano u 20 chorych stosujących boceprewir i tylko u 2 chorych z grupy kontrolnej. Również częstość neutropenii była większa w grupach z trójlekową terapią, $p < 0,001$ wobec grupy kontrolnej.

W próbie *RESPOND-2* wzięli udział chorzy po niepowodzeniu standardowej terapii. W badaniu wykazano, że częstość SVR była większa ($p < 0,001$) u chorych otrzymujących boceprewir 66% i 59% niż u chorych z grupy kontrolnej, 21%. Częstość SVR była podobna w obu grupach z boceprewirem (z ustalonym okresem leczenia oraz z terapią zależną od odpowiedzi, RGT). Ponad 96% chorych miało działania niepożądane. Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych raportowano częściej w grupach z boceprewirem, 12% i 8%, niż w grupie kontrolnej, 2%. Również modyfikacja dawkowania peg-IFN i rybawiryny z powodu AEs była częstsza u chorych z grup z boceprewirem niż w kontroli, 29% i 33% vs 14%, $p = 0,002$ i $p = 0,01$. Zaburzenia smaku występowały częściej u chorych leczonych boceprewirem (45% i 43%) niż u chorych otrzymujących standardową terapię (11%). W grupach z boceprewirem również częściej występowała wysypka (14% i 17% vs 5%, odpowiednio $p = 0,05$ i $p = 0,01$) i suchość skóry (22% i 21% vs 8%, odpowiednio $p = 0,004$ i $p = 0,009$). Niedokrwistość stwierdzano u 43-46% chorych otrzymujących boceprewir i 20% chorych z grupy kontrolnej, ale zakończenie terapii z tego powodu było nieczęste (3% tylko w grupie z boceprewirem i ustalonym czasem terapii). Erytropoetynę stosowało 21% chorych z grupy kontrolnej i 41-46% chorych z grup z boceprewirem, a transfuzję krwi wykonano u 9% i 2% chorych z grup boceprewiru, o ustalonym czasie leczenia i RGT.

Dodanie boceprewiru do standardowej terapii skutkuje istotną poprawą częstości SVR u chorych z HCV genotyp 1. Większe odsetki chorych z SVR obserwowano, gdy boceprewir podawany był z pegylowanym interferonem i rybawiryną, a nie w monoterapii, bez względu na to, czy chorzy byli wcześniej leczeni czy nie. 4-tygodniowa faza wprowadzająca (*lead-in*) wdrożona w badaniach III fazy jest rekomendowana przez FDA i zawsze powinna być stosowana przed rozpoczęciem boceprewiru, ponieważ wydaje się, że zmniejsza częstość nawrotów wirusologicznych i mutacji powodujących powstanie oporności na boceprewir. Chorzy z odpowiedzią HCV RNA po fazie *lead-in* mogą przewidywać swoje prawdopodobieństwo wystąpienia SVR i oszacować ryzyko i korzyści z kontynuowania terapii.

Tabela 19. Opis przeglądu systematycznego Lange 2010.

Źródło	Lange 2010
Źródło finansowania	Zamieszczono informację, że nie otrzymywano żadnych zewnętrznych źródeł finansowania; poszczególni autorzy przedstawili deklarację na temat konfliktu interesów.
Metodyka	Przeegląd systematyczny badań klinicznych bez metaanalizy.
Cel	Omówienie potencjalnych związków, które mogą zostać wykorzystane w STAT-C*, będące aktualnie przedmiotem badań klinicznych, w szczególności tych celowanych w białka HCV.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych PubMed; abstrakty z konferencji na temat wątroby i gastroenterologii.
Język	Angielski.
Rodzaj badań	W powyższym przeglądzie systematycznym nie sprecyzowano jakiego rodzaju badań poszukiwano.
Zakres wyszukiwania	Nie sprecyzowano.
Punkty końcowe	Nie zdefiniowano z góry poszukiwanych punktów końcowych. Punkty końcowe opisywane we włączonych badaniach.
Ocena wiarygodności	Nie sprecyzowano.
Badania włączone	<p><u>Badania I fazy (telaprewir):</u> Sarrazin 2007, Reesink 2006 (monoterapia telaprewirem); Forestier 2007, Lawitz 2008 (telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α-2a i rybawiryną).</p> <p><u>Badania I fazy (boceprewir):</u> Zeuzem 2005¹, Susser 2009 (monoterapia boceprewirem); Sarrazin 2007a¹, Vermehren 2009¹ (boceprewir w skojarzeniu z peg-IFN α-2b).</p> <p><u>Badania II fazy (telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN i \pm rybawiryną):</u> Hézode 2009, McHutchison 2009¹, Marcellin 2009¹, Benhamou 2009⁴, Foster 2009^{2,3} (chorzy wcześniej nieleczeni); McHutchison 2010 (chorzy po niepowodzeniu leczenia standardową terapią lub nawrocie choroby).</p> <p><u>Badania II fazy (boceprewir w skojarzeniu z peg-IFN i \pm rybawiryną):</u> Kwo 2009¹ (chorzy wcześniej nieleczeni), Schiff 2008 (chorzy po niepowodzeniu leczenia standardową terapią lub nawrocie choroby).</p> <p><u>Badania III fazy (telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną):</u> brak publikacji.</p> <p><u>Badania III fazy (boceprewir w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną):</u> brak publikacji.</p>
Wyniki	Liczne swoiście celowane przeciwwirusowe związki są obecnie w fazach I-III badań klinicznych. Ostateczne wyniki z faz II określają 2 najbardziej zaawansowane leki, telaprewir oraz boceprewiru, wskazując, że dodanie tych proteaz NS3/4A do pegylowanego interferonu i rybawiryny znacząco zwiększa szanse uzyskania SVR [^] u chorych z HCV genotyp 1 wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu leczenia standardową terapią lub nawrocie choroby. Monoterapia swoiście celowanym przeciwwirusowym lekiem nie jest odpowiednia.
Wnioski	Związki STAT-C z dodatkiem pegylowanego interferonu i rybawiryny mogą polepszyć odsetek SVR u chorych z HCV genotyp 1. Przyszłe próby kliniczne powinny zbadać czy można uzyskać taki poziom SVR w kombinacji terapii samymi związkami STAT-C bez dawek interferonu.

* STAT-C (z ang. *specifically targeted anti-viral therapy for hepatitis C*) swoiście celowane terapie przeciwwirusowe w wirusowym zapaleniu wątroby typu C;

¹ chorzy z wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 1;

² chorzy z wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 2;

³ chorzy z wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 3;

⁴ chorzy z wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 4;

[^] SVR (z ang. *sustained virologic response*) trwała odpowiedź wirusologiczna.

Tabela 20. Opis przeglądu systematycznego Smith 2011.

Źródło	Smith 2011
Źródło finansowania	Nie podano informacji o źródle finansowania; autorzy nie zgłosili żadnego konfliktu interesów.

Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych bez metaanalizy.
Cel	Ocena stosowania telaprewiru w leczeniu WZW C.
Przeszukane bazy danych	Baza danych MEDLINE; przeszukiwanie referencji odnalezionych publikacji.
Język	Nie sprecyzowano.
Rodzaj badań	Badania na ludziach i zwierzętach fazy I, II i III opisujące farmakokinetykę, farmakodynamikę, skuteczność i bezpieczeństwo telaprewiru.
Zakres wyszukiwania	1996 – styczeń 2011.
Punkty końcowe	Nie zdefiniowano z góry poszukiwanych punktów końcowych. Punkty końcowe opisywane we włączonych badaniach: SVR i bezpieczeństwo.
Ocena wiarygodności	Nie przedstawiono.
Badania włączone	Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii telaprewirem włączono następujące badania: I faza: <i>Forestier 2007, Lawitz 2008, Reesink 2006 i Suzuki 2009.</i> II faza: <i>PROVE1 (McHutchison 2009), PROVE2 (Hézode 2009) i PROVE3 (McHutchison 2010).</i> III faza: <i>ADVANCE (Jacobson 2010), ILLUMINATE (Sherman 2010) i REALIZE (Vertex Pharmaceuticals).</i>
Wyniki	Skuteczność: Telaprewir wykazuje aktywność przeciwko wirusowi HCV genotyp 1 zarówno <i>in vitro</i> , jak i <i>in vivo</i> , ale jego stosowanie w monoterapii wiąże się z szybko pojawiającą się opornością. Badania II i III fazy wskazują, że telaprewir w połączeniu z różnymi okresami stosowania rybawiryny indukuje większą częstość występowania SVR w porównaniu do samej rybawiryny. Prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej wynosiło około 70% w grupie chorych wcześniej nieleczonych, 50-60% w grupie pacjentów, którzy nie uzyskali SVR podczas leczenia rybawiryną oraz 40-45% w grupie chorych leczonych tylko rybawiryną. Bezpieczeństwo: W grupie chorych leczonych telaprewirem odnotowano zwiększone ryzyko występowania wysypki grudkowej (52%) oraz niedokrwistości (27%). Odsetek chorych kończących przedwcześnie leczenie telaprewirem z powodu działań niepożądanych wyniósł 13%. 12-tygodniowy cykl leczenia telaprewirem i rybawiryną powoduje zwiększenie częstości występowania SVR zarówno wśród chorych wcześniej nieleczonych, jak i pacjentów poddanych wcześniejszej terapii w kierunku WZW C genotyp 1 w porównaniu do standardowej terapii. Telaprewir może skrócić okres leczenia rybawiryną u chorych z poszerzoną szybką odpowiedzią na leczenie, jednakże jego skuteczność w praktyce klinicznej może być ograniczona z uwagi na mutacje wirusowe, działania niepożądane oraz wysoki odsetek przedwczesnych przerwania terapii.
Wnioski	

Tabela 21. Opis przeglądu systematycznego Tungol 2011.

Źródło	Tungol 2011
Źródło finansowania	Zamieszczono informację, że nie otrzymywano żadnych zewnętrznych źródeł finansowania; autorzy przedstawili deklarację na temat konfliktu interesów.
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych bez metaanalizy.
Cel	Przegląd badań klinicznych III fazy dotyczących telaprewiru i boceprewiru oraz zestawienie dostępnych strategii leczenia HCV w oparciu o dane kliniczne i kosztowe.
Przeszukane bazy danych	Baza danych MEDLINE; przeszukiwanie stron <i>Food and Drug Administration</i> .
Język	Angielski.

Rodzaj badań	Badania kliniczne III fazy z randomizacją prowadzone na ludziach.
Zakres wyszukiwania	Do 15 września 2011.
Punkty końcowe	Nie zdefiniowano z góry poszukiwanych punktów końcowych. Punkty końcowe opisywane we włączonych badaniach: SVR i bezpieczeństwo.
Ocena wiarygodności	Nie przedstawiono.
Badania włączone	Telaprewir: <i>ADVANCE</i> (Jacobson 2011), <i>ILLUMINATE</i> (Sherman 2011) i <i>REALIZE</i> (Zeuzem 2011). Boceprewir: <i>SPRINT-2</i> (Poordad 2011) i <i>RESPOND-2</i> (Bacon 2011).
Wyniki	Oba leki wykazały istotne większe korzyści w postaci zwiększonych wskaźników odpowiedzi wirusologicznej w porównaniu do standardowego leczenia w postaci terapii peg-interferonem i rybawiryną. Podkreśla się fakt skuteczności tych terapii również u pacjentów z niepowodzeniem leczenia terapii standardowej. Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem telaprewiru i boceprewiru należą: niedokrwistość, wysypki skórne, działania niepożądane związane z przewodem pokarmowym oraz interakcje lekowe.
Wnioski	Pomimo znacznych korzyści klinicznych, leczenie inhibitorami proteazy wiąże się z niekorzystnym profilem działań niepożądanych oraz przestrzegania zaleceń lekarskich z uwagi na obciążenie chorego liczbą przyjmowanych tabletek. Z tego powodu właściwe strategie zarządzania w leczeniu WZW C są niezbędne w celu zapewnienia chorym optymalnych korzyści z leczenia.

Większość analizowanych przeglądów systematycznych dotyczyła telaprewiru (*Dang 2011, Fowell 2010, Gentile 2010, Klibanov 2011 i Smith 2011*), w trzech opracowaniach wtórnych oceniono zarówno telaprewir, jak i boceprewir (*Cooper 2012, Lange 2010 i Tungol 2011*), a dwa przeglądy dotyczyły tylko boceprewiru (*Foote 2011 i Klibanov 2012*).

We wszystkich odnalezionych publikacjach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo powyższych terapii. Ponadto w czterech próbach (*Foote 2011, Fowell 2010, Klibanov 2011, Klibanov 2012 i Smith 2011*) podano informacje na temat farmakodynamiki i farmakokinetyki ocenianych leków.

Jedynie w dwóch publikacjach *Cooper 2012 i Dang 2011* przeprowadzono metaanalizę opisywanych danych – w pozostałych publikacjach przedstawiono dane z poszczególnych badań, bądź też statystyki opisowe, bazujące na danych z badań włączonych do konkretnych przeglądów systematycznych.

W przeglądach *Dang 2009, Fowell 2010, Gentile 2010* oraz *Smith 2011* zgodnie stwierdzono, że w populacji chorych na WZW C wcześniej nieleczonych telaprewir istotnie wpływa na zwiększenie odsetka pacjentów z trwałą odpowiedzią wirusologiczną, jednak wiąże się również z dużą częstością występowania działań niepożądanych oraz przedwczesnych przerwania leczenia z ich powodu. W opracowaniach zwrócono również uwagę, że stosowanie monoterapii telaprewirem związane jest z większym ryzykiem pojawienia się oporności na leczenie, a zatem najbardziej optymalnym schematem terapii z użyciem telaprewiru jest jego podawanie w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną (*Gentile 2010 i Lange 2011*). W przeglądzie *Klibanov 2011* przedstawiono także dane wskazujące, że długość terapii telaprewirem w połączeniu ze standardową terapią w populacji osób bez wcześniejszego leczenia w kierunku WZW C mogłaby być zredukowana z 48 do 24 tygodni. Podobne wnioski dotyczące ob-

serwowanych działań niepożądanych oraz konieczności stosowania w ramach skojarzenia z peg-interferonem i rybawiryną odnoszą się również do drugiego z analizowanych leków – boceprewiru (Foote 2011 i Lange 2010). Ponadto w opracowaniu Tungol 2011 zwrócono uwagę, że w celu osiągnięcia optymalnych korzyści z leczenia telaprewirem lub boceprewirem konieczne jest opracowanie właściwych strategii zarządzania, zwłaszcza w kontekście niekorzystnego profilu bezpieczeństwa i konieczności przyjmowania przez chorych dużej ilości tabletek.

Wszystkie badania kliniczne opisujące interwencje uwzględnione w niniejszym raporcie (odnalezione w wyniku przeglądów systematycznych opisanych w rozdziałach powyżej) zostały również odnalezione w opracowaniach wtórnych opisanych w niniejszym rozdziale i w przypadku spełnienia wszystkich kryteriów włączenia uwzględniono je w dalszej analizie. Opracowanie wtórnych przeglądów systematycznych potwierdziło zatem trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania – nie zidentyfikowano nowych badań, które mogły zostać pominięte w oparciu o przeprowadzoną strategię.

2.4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania (23 listopada 2011 r.) w bazach informacji medycznej, uzyskano łącznie 1632 trafienia (Pubmed 398, Embase 1145, Cochrane 89). Odnaleziono w ten sposób publikacje analizowano następnie w postaci tytułów oraz streszczeń, poszukując badań spełniających kryteria włączenia, czyli prób klinicznych z randomizacją oraz badań bez randomizacji (z grupą kontrolną i bez) opisujących stosowanie telaprewiru lub boceprewiru u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C o genotypie 1, a także badań z randomizacją porównujących pegylowany interferon alfa-2a z pegylowanym interferonem alfa-2b, podawanymi razem z rybawiryną w tej samej populacji. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących komparatora. Spośród uzyskanych trafień, 327 było duplikatami. Przegląd tytułów i streszczeń umożliwił wykluczenie z dalszej oceny 1251 publikacji. Powodem wykluczenia w przypadku 9 była ocena nieodpowiedniej populacji. W kolejnych 9 publikacjach opisywano nieprawidłową interwencję, natomiast 138 publikacji zostało usuniętych z analizy z powodu metodyki niezgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku 20 publikacji opisano komparator nieuwzględniany w niniejszej analizie, natomiast w jednej – nieodpowiedni punkt końcowy. Oprócz wspomnianych publikacji wykluczono również 262 abstrakty oraz 810 prac będących opracowaniami wtórnymi lub artykułami poglądowymi, a także 2 prace w języku innym niż uwzględniane w niniejszym raporcie.

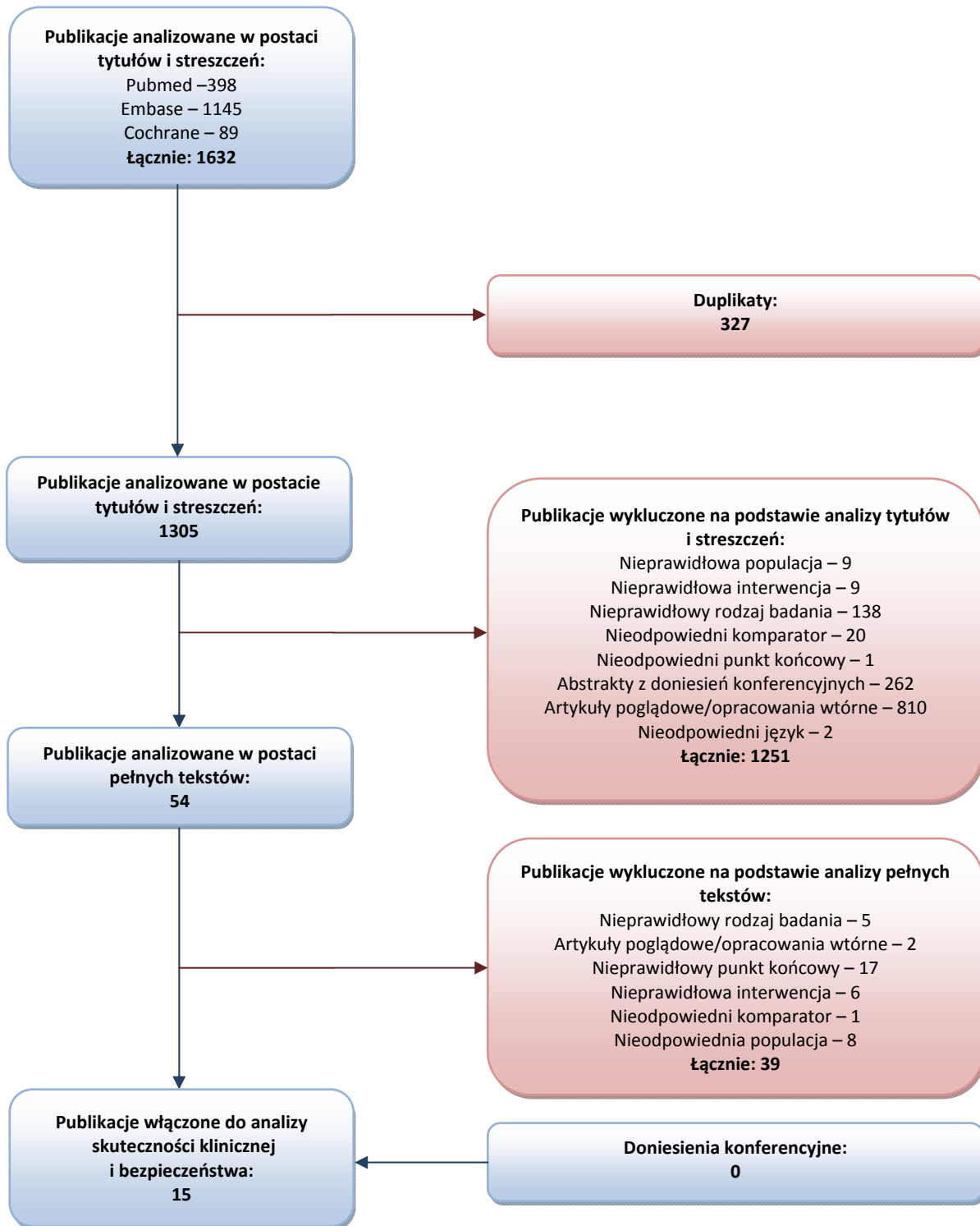
Pozostałe 54 artykułów zakwalifikowano do analizy w postaci pełnych tekstów. Dokładna analiza tych publikacji pozwoliła na dalsze wykluczenie 39 prac – z których 5 dotyczyło nieprawidłowego rodzaju badania, 2 były opracowaniami wtórnymi, bądź artykułami poglądowymi, w 17 oceniono nieodpowiedni punkt końcowy, w 6 oceniono nieprawidłową interwencję, w kolejnej nie odnaleziono odpowiedniego komparatora, natomiast w 8 – ocenie poddano nieodpowiednią populację.

Ostatecznie, do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa włączono 15 publikacji. W przypadku oceny telaprewiru, 7 opisywało badania prowadzone w populacji osób z WZW C wcześniej nieleczonych: *Hézode 2009* (badanie *PROVE2*), *Jacobson 2011* (badanie *ADVANCE*), *Kumada 2011*, *Marcelin 2011 (C208)*, *McHutchison 2009* (badanie *PROVE1*), *Sherman 2011* (badanie *ILLUMINATE*) – będące badaniami z randomizacją oraz *Lawitz 2008* – próba bez grupy kontrolnej. W 2 badaniach uczestniczyli zarówno chorzy wcześniej nieleczeni, jak również poddani uprzedniej terapii z powodu WZW C – badania bez randomizacji: *Chayama 2011* oraz *Suzuki 2011*. Włączono dwa badania oceniające boceprewir w populacji chorych wcześniej nieleczonych: *SPRINT-1* oraz *SPRINT-2* (opisane odpowiednio w publikacjach *Kwo 2010* oraz *Poordad 2011*). Dla porównania dwóch rodzajów interferonów, pegylowanego alfa-2a oraz pegylowanego alfa-2b do analizy włączono 4 badania oceniające te

leki w populacji chorych wcześniej nieleczonych: *Ascione 2010, McHutchison 2009a, Rumi 2010, Yenice 2006*.

Na zamieszczonym poniżej diagramie w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów oraz streszczeń, oraz pełnych tekstów. Szczegółowa lista publikacji wykluczonych w wyniku analizy pełnych tekstów odnalezionych artykułów została umieszczona w załączniku, podano w niej referencję do każdej publikacji wraz z powodem wykluczenia z dalszej analizy. Współczynnik zgodności kappa między analitykami wyniósł 0,76.

Wykres 8. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji (23 listopada 2011 r.).



2.5 Wyniki uaktualnionego wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

W celu aktualizacji wykonanego przeglądu systematycznego przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie w uwzględnionych wcześniej bazach informacji medycznych, do daty 29 lutego 2012 roku. Zastosowano te same kwerendy oraz kryteria selekcji badań, co w głównej strategii wyszukiwania. Wyszukiwanie objęło zarówno pierwotne, jak również wtórne opracowania dotyczące efektywności telaprewiru, boceprewiru oraz terapii pegylowanym interferonem podawanym razem z rybawiryną.

W stosunku do wyników głównej strategii, uaktualnione wyszukiwanie dało łącznie 332 nowych rezultatów, wśród których zidentyfikowano 54 duplikaty. Przegląd tych rekordów na poziomie tytułów oraz streszczeń pozwolił na wykluczenie kolejnych 264 publikacji: 4 ze względu na nieprawidłową interwencję, 20 ze względu na nieodpowiednią metodykę (rodzaj badania), 162 które okazały się opracowaniami wtórnymi nie spełniającymi kryteriów selekcji przeglądów systematycznych zdefiniowanych w niniejszym raporcie, 74 abstraktów z doniesień konferencyjnych, oraz 4 publikacji przedstawionych w innym języku niż uwzględniane w raporcie.

Pozostałe 9 publikacji analizowano w postaci pełnych tekstów. Trzy z nich okazały się publikacjami dotyczącymi już uwzględnionych badań, które poprzednio były dostępne online w postaci wczesnych dokumentów przed opublikowaniem w czasopiśmie („*ahead of print*”), a które znalazły się w nowej strategii z powodu aktualizacji ich referencji po ostatecznej publikacji. Kolejne dwie prace wykluczono z uwagi na rodzaj badania, który nie odpowiadał przyjętym kryteriom; również dwie prace zostały wkluczone gdyż były opracowaniami wtórnymi.

Współczynnik zgodności kappa między analitykami wyniósł 0,90.

Dwie publikacje (*Prati 2012*, *Mach 2011*) ostatecznie włączono do raportu. Pierwsza z nich dotyczyła dodatkowej analizy z uwzględnionego w raporcie badania *Rumi 2010* (analiza w podgrupie chorych z zaawansowaną marskością wątroby).

Druga publikacja, *Mach 2011*, opisywała badanie porównujące efektywność dwóch schematów leczenia dwulekowego: skojarzenia pegylowanego interferonu z rybawiryną. Oceniane interwencje różniły się rodzajem zastosowanego interferonu – w jednej z grup stosowano pegylowany interferon alfa-2a, natomiast w drugiej pegylowany interferon alfa-2b. W badaniu uwzględniono 260 chorych z południowej Polski, u których wykryto infekcję HCV o genotypie 1b. W próbie zaznaczono, że chorych przydzielono losowo do grup leczenia, jednak nie jest jasne czy badanie było próbą RCT – nie przedstawiono żadnego opisu wybranej metody losowego rozmieszczenia chorych, również nie podano informacji o zaślepieniu (bądź jego braku) w stosunku do podawanej interwencji. Ponadto,

w badaniu nie określono jednoznacznie linii leczenia, w której stosowano oceniane interwencje - badanie dotyczyło chorych leczonych w ramach programu lekowego, co oznacza, że obejmowało pacjentów w dotychczas nieleczonych, jak i uprzednio leczonych, bez wyróżniania wyników, natomiast w sieci porównania pośredniego uwzględniano próby RCT porównujące peginterferony u chorych dotychczas nieleczonych. W związku z tym faktem, a także licznymi błędami w przedstawionej charakterystyce wyjściowej chorych (liczebności w poszczególnych grupach nie sumowały się do deklarowanej liczebności całej populacji) uznano, że badanie to jest próbą o bardzo niskiej jakości i nie aktualizowano wyników porównania pośredniego o jego wyniki. Ogółem, w badaniu odnotowano znamienne zmniejszenie RNA HCV o $0,02$ (SD: $0,17$) $\times 10^6$ IU/ml, jednak nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami ($p = 0,226$). Również aktywność ALT uległa znamiennej zmniejszeniu podczas terapii obydwoma schematami ($p = 0,001$ wobec wartości wyjściowej, różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie, $p = 0,105$). W całej populacji EVR osiągnęło 63,9% chorych, ETR 77,7% chorych, natomiast SVR osiągnęło ogółem 48,1% chorych. Częstość występowania SVR nie różniła się znamiennej pomiędzy analizowanymi grupami (48,3% vs 44,3%, odpowiednio pegylowany interferon alfa-2a vs alfa-2b, oba skojarzone z rybawiryną), podobnie jak częstość występowania EVR oraz ETR.

W wyniku zaktualizowanego przeglądu nie zidentyfikowano dodatkowych badań bez randomizacji, ani badań oceniających efektywność praktyczną analizowanych leków.

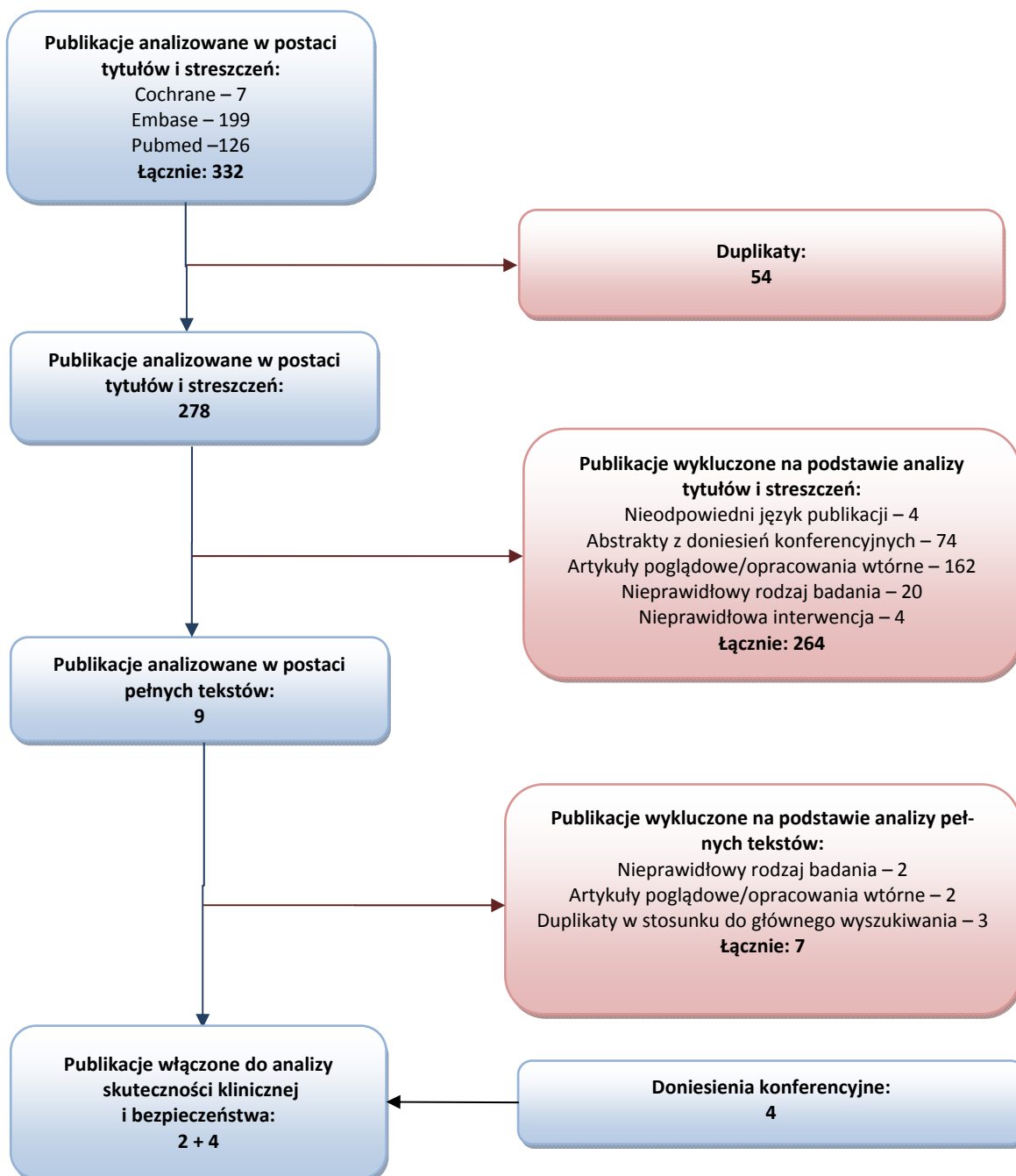
Ponadto, zaktualizowano przegląd doniesień konferencyjnych celem uzyskania dodatkowych danych dotyczących analizowanych badań. W jego wyniku odnaleziono abstrakt *Jacobson 2011a*, opisujący częstość występowania SVR, RVR oraz eRVR w podgrupach badania *ADVANCE* wyróżnionych na podstawie genotypu IL 28. Ponadto, odnaleziono doniesienie konferencyjne *Poordad 2011a*, prezentujące analogiczne wyniki dla badań oceniających boceprewir (*SPRINT-2* oraz *RESPOND-2*), doniesienie *Bronowicki 2012*, gdzie przedstawiono dodatkowe wyniki badania *PROVE2*, oraz doniesienie *Younossi 2012* prezentujące wyniki oceny jakości życia w badaniu *ADVANCE*.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono również 8 opracowań wtórnych, które analizowano w postaci pełnotekstowej pod kątem włączenia do raportu. Spośród nich, 2 okazały się nowymi przeglądami systematycznymi spełniającymi kryteria włączenia i uwzględniono je w opisie opracowań wtórnych (*Cooper 2012*, *Klibanov 2012*). Trzy kolejne publikacje nie były przeglądami systematycznymi, a w kolejnej przedstawiono ocenę farmakokinetyki oraz interakcji z telaprewiru oraz boceprewiru z innymi lekami, więc nie zostały włączone do opisu opracowań wtórnych. Pozostałe dwie publikacje zostały zidentyfikowane już podczas głównego wyszukiwania (więc wykluczono je jako duplikaty).

Szczegółowe przyczyny wykluczeń opracowań pierwotnych oraz wtórnych przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg procesu selekcji publikacji w aktualizacji wyszukiwania.

Wykres 9. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji (29 luty 2012 r.).



2.6 Efektywność kliniczna telaprewiru

W oparciu o wykonany przegląd systematyczny w analizie skuteczności i bezpieczeństwa telaprewiru w populacji chorych przewlekle zakażonych wirusem HCV, wcześniej nieleczonych, uwzględniono 7 badań klinicznych: 6 prób z randomizacją *ADVANCE*, *C208*, *ILLUMINATE*, *Kumada 2011*, *PROVE1* i *PROVE2* oraz badanie bez randomizacji *Lawitz 2008*.

2.6.1 Opis metodyki włączonych badań – badania RCT

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 badania II fazy (*C208*, *PROVE1* i *PROVE2*) opisane odpowiednio w publikacjach *Marcelin 2011*, *McHutchison 2009* i *Hézode 2009*, dodatkowo odnaleziono doniesienie konferencyjne *Bronowicki 2012* prezentujące dodatkowe wyniki badania (*PROVE2*) oraz 3 próby III fazy: *ADVANCE* (*Jacobson 2011* oraz doniesienia konferencyjne *Jacobson 2011a* oraz *Younossi 2012*), *ILLUMINATE* (*Sherman 2011*) oraz *Kumada 2011*. Wszystkie powyższe badania były prospektywnymi próbami klinicznymi z randomizacją, prowadzonymi w układzie równoległym – w czterech z nich (*ADVANCE*, *Kumada 2011*, *PROVE1* i *PROVE2*) zastosowano grupę kontrolną w postaci standardowej terapii (peg-IFN α -2a lub α -2b i rybawiryna), ponadto w próbach *ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2* chorzy w tej grupie otrzymywali również placebo. W badaniu *C208* z kolei, wyróżniono 4 równoległe schematy terapii telaprewirem, gdzie porównywano stosowanie peg-IFN α -2a lub peg-IFN α -2b oraz różne dawkowanie telaprewiru, a w próbie *ILLUMINATE* oceniono dwa schematy leczenia różniące się długością otrzymywania peg-IFN α i rybawiryny po zakończeniu podawania telaprewiru (badanie równoważności, z ang. *non-inferiority*).

Celem analizowanych badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa telaprewiru (stosowanego w różnych schematach wraz z peg-IFN α -2a lub peg-IFN α -2b i rybawiryną lub samym peg-IFN α -2a) w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C genotyp 1.

Głównym punktem końcowych omawianych prób klinicznych była ocena odsetka pacjentów, u których wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR, z ang. *sustained virologic response*). We wszystkich badaniach zdefiniowano ją jako niewykrywalne stężenie RNA HCV po 24 tygodniach od zakończenia terapii (dolny próg wykrywalności testów wykorzystanych w badaniach *ADVANCE*, *C208*, *PROVE1* i *PROVE2* wynosił 10 IU/ml, w próbie *ILLUMINATE* około 10-15 IU/ml, a w badaniu *Kumada 2011* 1,2 log₁₀ IU/ml).

Największą liczbą uczestniczących ośrodków charakteryzowały się badania *ADVANCE* i *ILLUMINATE* – pierwsza próba obejmowała chorych z 123 międzynarodowych ośrodków badawczych (w tym Polski),

a druga pacjentów z 74 ośrodków na terenie Belgii, Holandii i Stanów Zjednoczonych (w tym Puerto Rico). W pozostałych badaniach analizie poddano pacjentów z podobnej liczby ośrodków – od 41 instytucji na terenie Japonii w próbie *Kumada 2011*, poprzez 37 ośrodków na terenie USA w badaniu *PROVE1* i 30 europejskich z próby *C208*, do 28 miejsc badawczych z Francji, Niemiec, Wielkiej Brytanii i Austrii włączonych do badania *PROVE2*.

W czterech badaniach (*ADVANCE*, *C208*, *ILLUMINATE* i *Kumada 2011*) okres leczenia wynosił 24 lub 48 tygodni (w zależności od schematu terapii), z kolei w badaniach *PROVE1* i *PROVE2* analizowano również grupę chorych przyjmujących oceniane interwencje przez okres jedynie 12 tygodni. W trzech badaniach okres obserwacji wynosił 24 tygodni – z kolei w próbie *PROVE2* osoby z grup telaprewiru stosowanego w różnych schematach leczenia były obserwowane do 48 tygodni po zakończenia terapii, w badaniu *Kumada 2011* okres obserwacji określono jako ≥ 24 tygodnie po zakończenia analizowanego leczenia, a w próbie *ILLUMINATE* składał się z 24 lub 48 tygodni w zależności od stosowanego schematu terapii.

Badanie *ILLUMINATE* miało na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności (hipoteza *noninferiority*) 24-tygodniowego schematu leczenia zawierającego telaprewir od schematu 48-tygodniowego. Pozostałe badania miały na celu wykazanie wyższości (hipoteza *superiority*) telaprewiru dodanego do standardowej terapii pegylowanym interferonem i rybawiryną nad samą standardową terapią, a w próbie *C208* zamierzano wykazać obecność różnic pomiędzy różnymi schematami leczenia, uwzględniającymi podawanie telaprewiru co 8 lub 12 godzin oraz dwa różne rodzaje pegylowanych interferonów – α -2a lub α -2b.

Charakterystykę analizowanych badań klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej telaprewiru; populacja chorych wcześniej nieleczonych; badania ADVANCE, C208, ILLUMINATE, Kumada 2011, PROVE1 i PROVE2.

Badanie	RCT	Założenia metodyczne	Zaślepienie	Okres obserwacji	Grupa kontrolna	Punkta-cja Jadad	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>ADVANCE (Jacobson 2011)</i>	Tak, faza III	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>)	Tak, podwójne ¹	24 lub 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji	placebo [^]	5 (R2; B2; W1)	IIA	123 ośrodki (międzynarodowe)	Vertex Pharmaceuticals i Tibotec

Badanie	RCT	Założenia metodyczne	Zaślepienie	Okres obserwacji	Grupa kontrolna	Punkta-cja Jadad	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>C208 (Marcellin 2011)</i>	Tak, faza II	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>)	Brak	24 lub 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji	*	3 (R2; B0; W1)	IIA	30 (Austria, Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania i Holandia)	Vertex Pharmaceuticals i Janssen Pharmaceuticals
<i>ILLUMI-NATE (Sherman 2011)</i>	Tak, faza III	wykazanie nie mniejszej skuteczności (<i>noninferiority</i>)	Brak ²	24 lub 48 tygodni leczenia + 24 lub 48 tygodni obserwacji	**	3 (R2; B0; W1)	IIA	74 (Belgia, Holandia i Stany Zjednoczone)	Vertex Pharmaceuticals i Tibotec
<i>Kumada 2011</i>	Tak, faza III	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>)	Brak	24 lub 48 tygodni leczenia + ≥ 24 tygodnie obserwacji	^	3 (R2; B0; W1)	IIA	41 (Japonia)	bd.
<i>PROVE1 (McHutchison 2009)</i>	Tak, faza II	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>)	Tak, podwójne	12, 24 lub 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji	placebo ⁴ ^	5 (R2; B2; W1)	IIA	37 (Stany Zjednoczone)	Vertex Pharmaceuticals
<i>PROVE2 (Hézode 2009)</i>	Tak, faza II	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>)	Tak, podwójne ³	12, 24 lub 48 tygodni leczenia + do 48 tygodni obserwacji†	placebo ⁴ ^	5 (R2; B2; W1)	IIA	28 (Francja, Niemcy, Wielka Brytania, Austria)	Vertex Pharmaceuticals

¹ zaślepienie dotyczyło telaprewiru;

² dotyczy stężenia RNA HCV w okresie 24. tygodnia badania;

³ częściowo;

⁴ placebo dopasowane do telaprewiru;

^ placebo podawane w skojarzeniu z peg-IFN α-2a i rybawiryną przez 12 tygodni, a następnie terapia peg-IFN α-2a i rybawiryną przez kolejne 36 tygodni; w badaniu *Kumada 2011* grupę kontrolną stanowił peg-IFN α-2b i rybawiryna podawane przez 48 tygodni;

* cztery równoległe grupy różnych schematów leczenia telaprewirem: T_{8h}12P_{2a}PR24/48, T_{8h}12P_{2b}PR24/48, T_{12h}12P_{2a}PR24/48 i T_{12h}12P_{2b}PR24/48;

** dwie równoległe grupy różnych schematów leczenia telaprewirem: T12PR24 i T12PR48;

† 48 tygodni obserwacji dotyczyło grup badania, w których stosowano telaprewir.

Wszystkie analizowane badania były próbami klinicznymi z randomizacją. W badaniach *ADVANCE* i *C208* podano, że proces randomizacji odbył się ze stratyfikacją ze względu na podtyp HCV-1 (1a, 1b, a w badaniu *ADVANCE* także nieokreślony) oraz początkowe stężenie RNA HCV ($\geq 8 \times 10^5$ i $< 8 \times 10^5$ IU/ml). Ponadto w protokole badania *ADVANCE* dostępnym na stronie wydawcy (zostało to zaznaczone w badaniu) podano, że randomizację wykonano z wykorzystaniem interaktywnego systemu

internetowego (IWRS, z ang. *interactive web-based response system*). Odmienne czynniki stratyfikacji w losowym przydziale chorych do grup przyjęto w badaniach *PROVE1* i *PROVE2*. W obu badaniach randomizacja przebiegała ze stratyfikacją ze względu na rasę (czarna vs inna) oraz masę ciała (> 75 kg i ≤ 75 kg). Z kolei w badaniu *ILLUMINATE* stratyfikacja została przeprowadzona z uwagi na podtyp HCV-1 (1a, 1b lub nieznany) i ze względu na deklarowaną rasę (czarna vs inna), a w próbie *Kumada 2011* biorąc pod uwagę płeć i wiek chorych. W badaniu *PROVE1* sprecyzowano, że z uwagi na charakter próby (było to pierwsze badanie oceniające krótszy niż standardowy okres leczenia, więc liczebność w grupie o najkrótszym czasie leczenia, T12PR12 zaplanowano na 20 osób), dla pierwszych 80 pacjentów zastosowano randomizację z 4-elementowymi blokami w stosunku 1:1:1:1, następnie chorych przydzielono do pozostałych grup w stosunku 1:1:1. Z kolei w badaniu *PROVE2* podano, że proces randomizacji wykonano z użyciem systemu telefonicznego rozdzielając chorych do grup w stosunku 1:1:1:1, wykorzystując 3-elementowe bloki randomizacyjne. Centralną randomizację blokową w stosunku 1:1 zastosowano w badaniu *ILLUMINATE*, należy jednak podkreślić, że przeprowadzono ją dopiero podczas wizyty w 20. tygodniu terapii. Z kolei w próbie *Kumada 2011* losowy dobór chorych przeprowadzono w stosunku 2:1, odpowiednio interwencja vs kontrola. W pozostałych badaniach (*ADVANCE* i *C208*) nie określono dokładnie w jakim stosunku rozdzielano chorych do poszczególnych interwencji, jednakże biorąc pod uwagę wyjściowe liczebności grup można stwierdzić, że proces randomizacji odbywał się odpowiednio w stosunku 1:1:1 i 1:1:1:1.

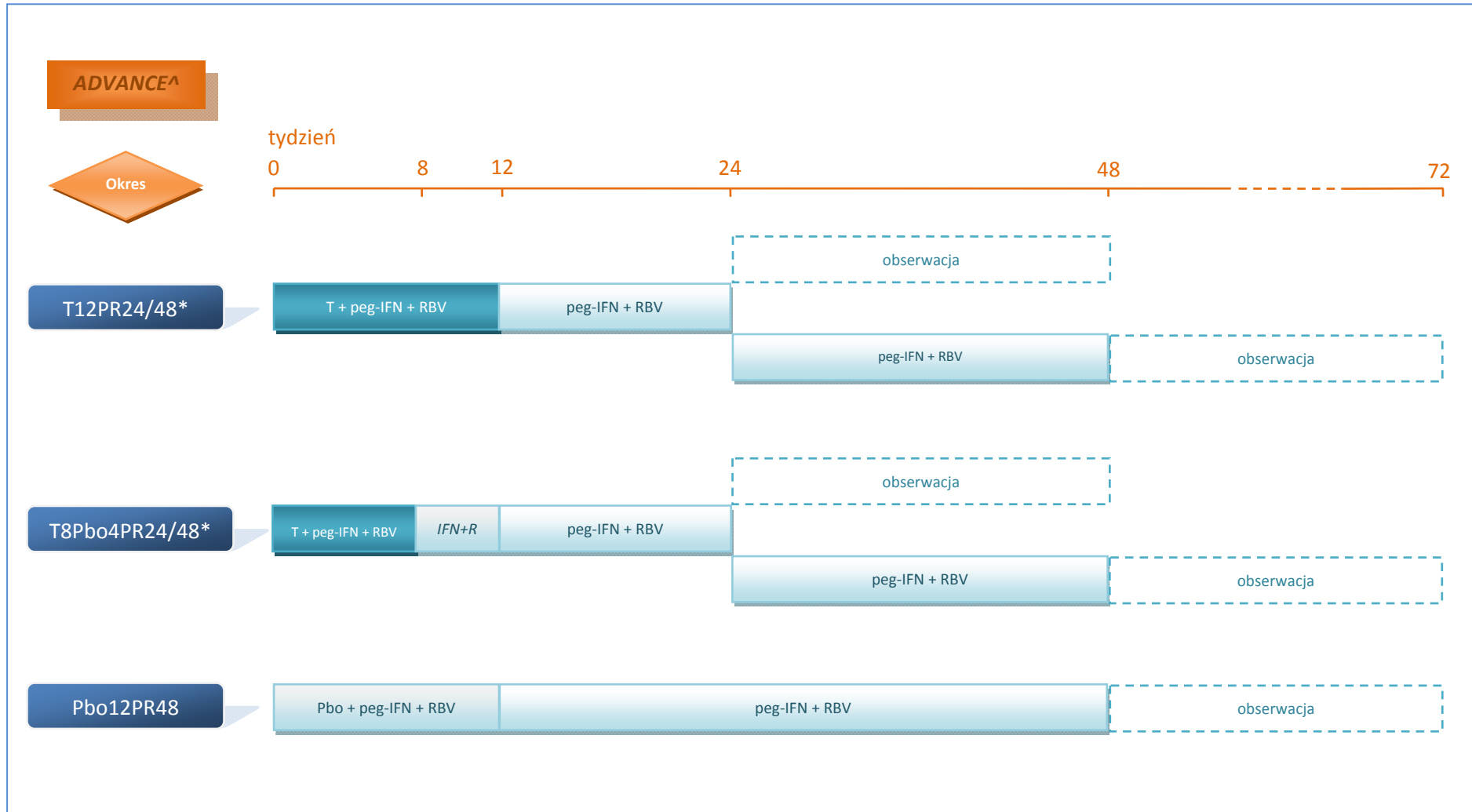
W trzech badaniach (*ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2*) zastosowano zaślepienie podwójne – z kolei próby *C208*, *ILLUMINATE* i *Kumada 2011* były badaniami otwartymi, należy jednak zaznaczyć, że w badaniu *ILLUMINATE* zastosowano zaślepienie podwójne odnośnie oceny stężenia RNA HCV w okresie 24. tygodnia badania. Szczegóły zaślepienia przedstawiono w badaniach *ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2*, określając placebo jako dopasowane do telaprewiru. W próbie *PROVE2* podano także, że zaślepienie pacjentów względem stosowanej terapii zniesiono w 10. tygodniu badania.

Tylko w badaniu *ADVANCE* w wyniku randomizacji chorych rozdzielono do trzech grup: T12PR24/48, w której przez 12 tygodni stosowano telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α-2a i rybawiryną, a następnie peg-IFN α-2a i rybawirynę przez 12 lub 36 tygodni w zależności od rodzaju odpowiedzi wirusologicznej; T8Pbo4PR24/48 – którą stanowili pacjenci leczeni telaprewirem łącznie z peg-IFN α-2a i rybawiryną przez 8 tygodni, następnie telaprewir zastępowano placebo podawanym przez 4 tygodnie, a cała terapia kończyła się administracją peg-IFN α-2a i rybawiryną przez okres 12 lub 36 tygodni w zależności od odpowiedzi wirusologicznej wykazywanej przez chorych; oraz grupy Pbo12PR48, w której przez 12 tygodni stosowano placebo wraz z peg-IFN α-2a i rybawiryną, a następnie tylko peg-IFN α-2a i rybawirynę przez 36 tygodni. W badaniach *ILLUMINATE* i *Kumada 2011* proces rando-

mizacji doprowadził do powstania 2 ramion badania. W pierwszej próbie przez okres 12 tygodni chorzy otrzymywali telaprewir, peg-IFN α -2a i rybawirynę, a następnie pacjenci z poszerzoną szybką odpowiedzią wirusologiczną (eRVR, z ang. *extended rapid virologic response*) rozdzielani byli losowo do 2 schematów zakończenia leczenia peg-IFN α -2a i rybawiryną różniących się długością terapii (uwzględniając pierwsze 12 tygodni wyróżniono grupy T12PR24 i T12PR48; chorych, u których nie stwierdzono eRVR, przydzielono bez randomizacji do grupy leczenia peg-IFN α -2a i rybawiryną przez kolejne 36 tygodni, jednak nie była ona komparatorem dla analizowanych schematów leczenia telaprewirem). Z kolei w badaniu *Kumada 2011* wyodrębniono grupę chorych leczonych telaprewirem, peg-IFN α -2b i rybawiryną przez okres 12 tygodni, a następnie skojarzeniem peg-IFN α -2b i rybawiryny przez 12 tygodni (T12PR24) oraz kontrolną w postaci terapii peg-IFN α -2b i rybawiryną przez okres 48 tygodni (P_{2b}R48). W pozostałych badaniach włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa telaprewiru wyróżniono 4 grupy o różnych schematach leczenia. W próbie *C208* chorych przydzielano do następujących grup – T_{8h}12P_{2a}R24/48 i T_{8h}12P_{2b}R24/48, w których przez 12 tygodni stosowano telaprewir (podawany co 8 godzin w dawce 750 mg) w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną, a następnie peg-IFN i rybawirynę przez okres 12 lub 36 tygodni, co było powiązane z uzyskiwaną odpowiedzią na leczenie, grupy te różniły się jedynie rodzajem stosowanego peg-IFN, odpowiednio: α -2a i α -2b; oraz grup T_{12h}12P_{2a}R24/48 i T_{12h}12P_{2b}R24/48, w których chorzy otrzymywali skojarzenie telaprewiru (podawanego co 12 godzin w dawce 1125 mg) z peg-IFN i rybawiryną przez 12 tygodni, a następnie peg-IFN i rybawirynę przez okres 12 lub 36 tygodni w zależności od rodzaju odpowiedzi wirusologicznej, grupy te różniły się rodzajem stosowanego peg-IFN, odpowiednio: α -2a i α -2b. W kolejnych badaniach (*PROVE1* i *PROVE2*) wyróżniono 3 podobne grupy: T12PR12, T12PR24 i Pbo12PR48 (grupa kontrolna). W pierwszej grupie pacjentom podawano telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną przez 12 tygodni. Chorzy z grupy drugiej leczenia byli skojarzeniem telaprewiru z peg-IFN α -2a i rybawiryną przez 12 tygodni, a następnie przez 12 tygodni kontynuowano jedynie terapię peg-IFN α -2a i rybawiryną. Schemat leczenia w grupie kontrolnej składał się z 12-tygodniowego okresu podawania placebo w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną i 36-tygodniowego okresu leczenia jedynie peg-IFN α -2a i rybawiryną. Oba badania różniły się czwartą grupą interwencji – w próbie *PROVE1* stanowili ją pacjenci przyjmujący telaprewir, peg-IFN α -2a i rybawirynę przez 12 tygodni, a następnie peg-IFN α -2a i rybawirynę przez kolejne 36 tygodni (T12PR48), natomiast w badaniu *PROVE2* czwarta grupa składała się z chorych leczonych skojarzeniem telaprewiru jedynie z peg-IFN α -2a przez 12 tygodni (T12P12) – bez rybawiryny.

Na poniższym wykresie zaprezentowano schematy podawania interwencji w poszczególnych grupach analizowanych badań.

Wykres 10. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych prób klinicznych; badanie ADVANCE.

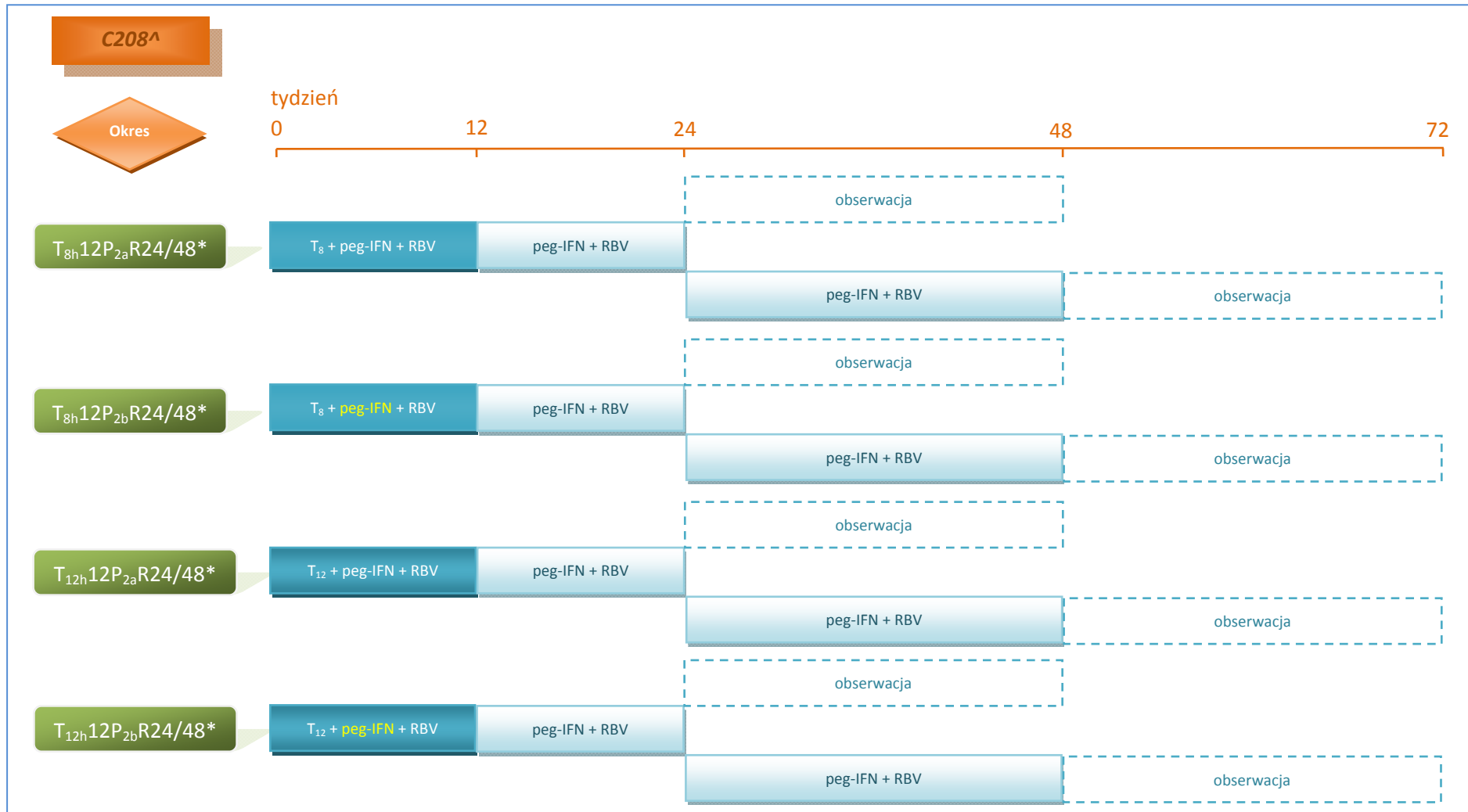


* w badaniu ADVANCE pacjenci z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w 4. i 12. tygodniu otrzymywali peg-IFN α -2a i rybawirynę do 24. tygodnia badania, natomiast chorzy z wykrywalnym stężeniem RNA HCV w 4. lub 12. tygodniu utrzymywali ten schemat leczenia do 48. tygodnia badania;

^ w badaniu stosowano peg-IFN α -2a;

T telaprewir; Pbo placebo; RBV rybawiryna; IFN+R Pbo + peg-IFN + RBV.

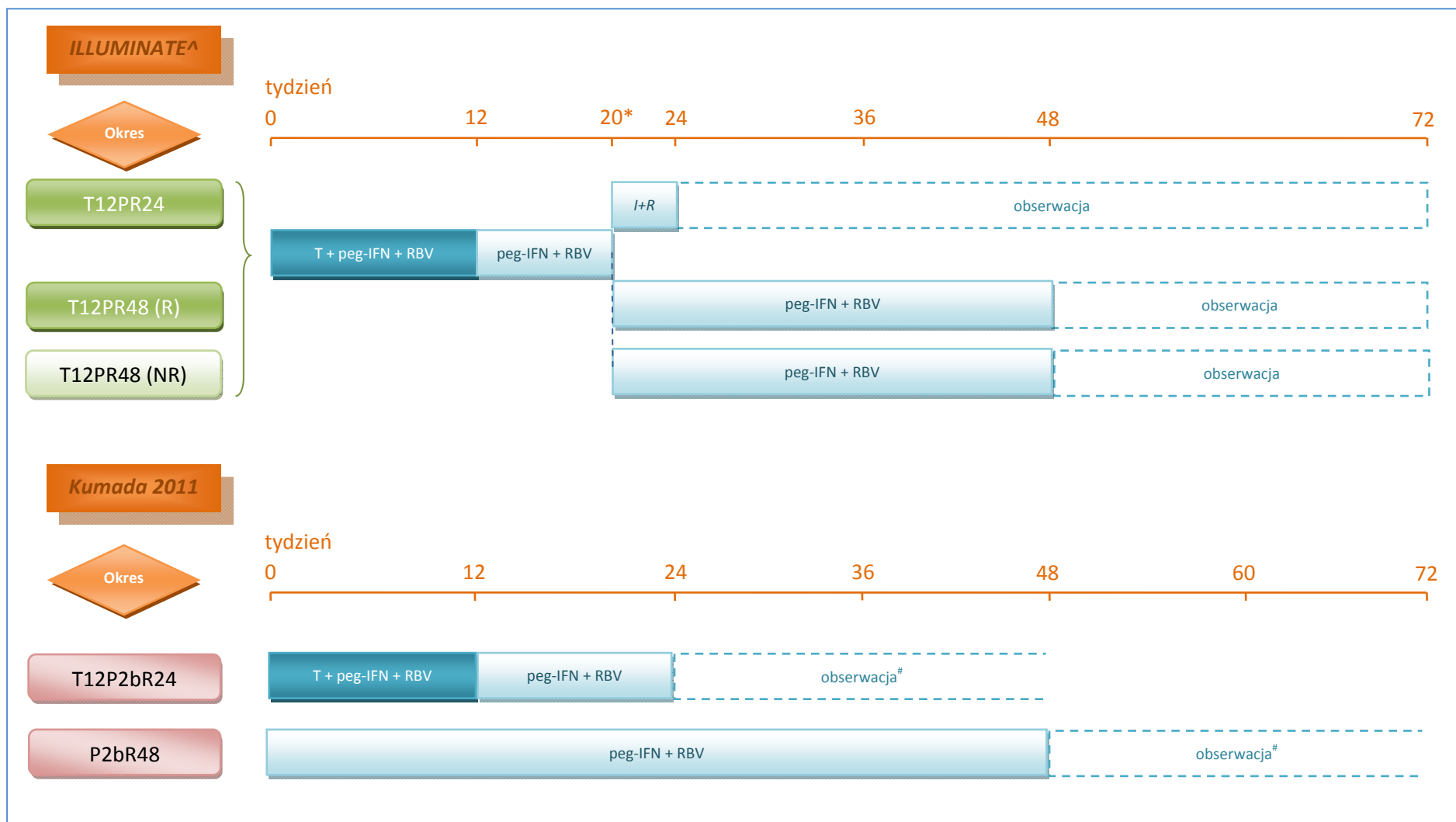
Wykres 11. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych prób klinicznych; badanie C208.



* w badaniu C208 pacjenci z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV między 4. a 20. tygodniem badania otrzymywali skojarzenie peg-IFN α -2a i rybawiryny do 24. tygodnia badania, natomiast chorzy z wykrywalnym stężeniem RNA HCV między 4. a 20. tygodniem badania utrzymywali ten schemat leczenia do 48. tygodnia badania;

^ w badaniu w grupach T_{8h}12P_{2a}R24/48 i T_{12h}12P_{2a}R24/48 stosowano peg-IFN α -2a, a w grupach T_{8h}12P_{2b}R24/48 i T_{12h}12P_{2b}R24/48 stosowano peg-IFN α -2b;
T telaprewir; Pbo placebo; RBV rybawiryna.

Wykres 12. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych prób klinicznych; badania ILLUMINATE i Kumada 2011.



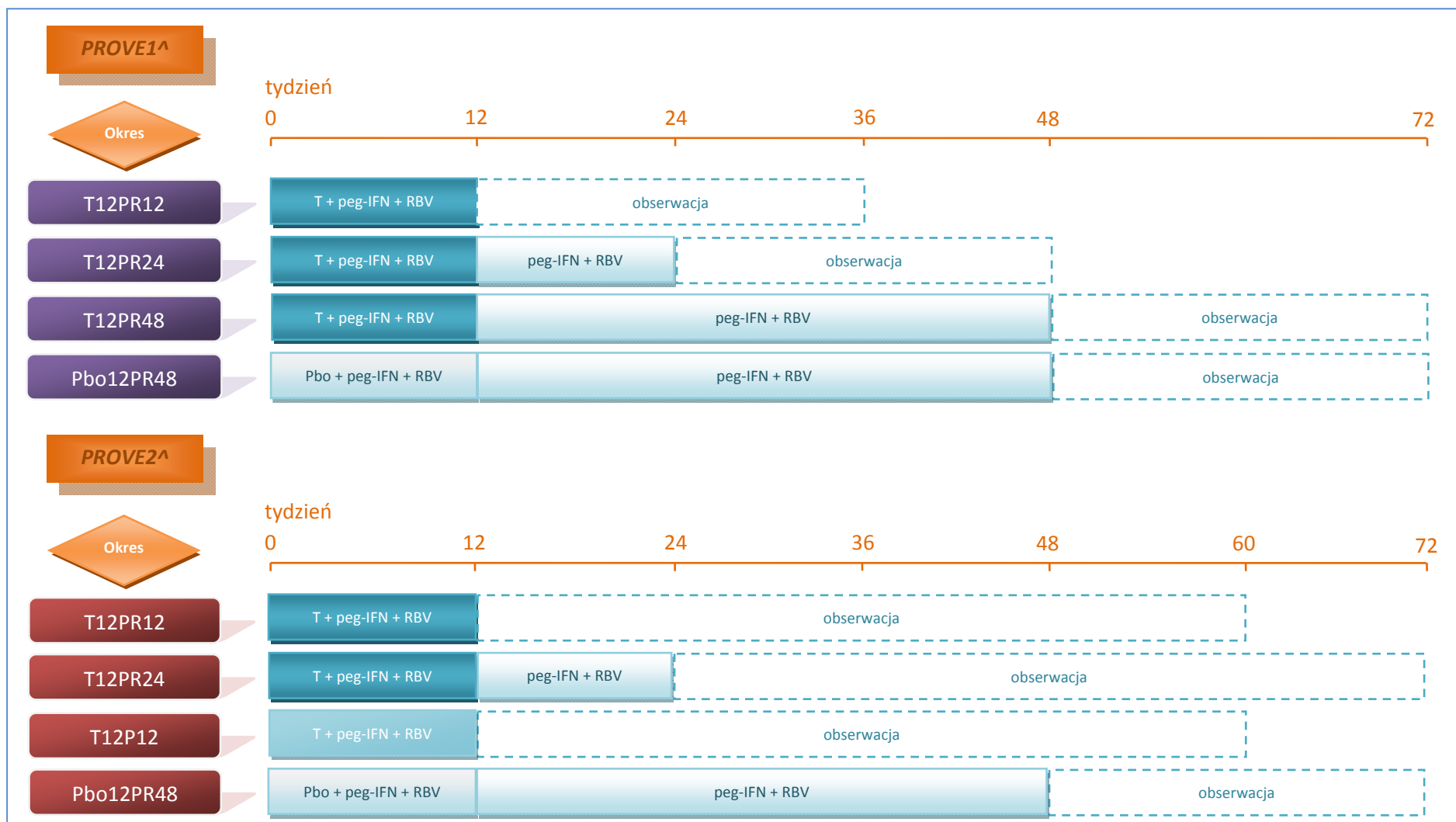
[^] w badaniu ILLUMINATE stosowano peg-IFN α -2a;

* u chorych z eRVR (niewykrywalne stężeniem RNA HCV w 4. i 12. tygodniu) następowała randomizacja do zakończenia leczenia w 24. lub 48. tygodniu terapii;

okres obserwacji \geq 24 tygodnie;

T telaprewir; Pbo placebo; RBV rybawiryna; I+R peg-IFN + RBV; (R) gr. powstała w wyniku randomizacji; (NR) gr. chorych nie poddanych randomizacji z uwagi na brak SVR; nie była komparatorem dla analizowanych schematów leczenia T.

Wykres 13. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych prób klinicznych; badania PROVE1 i PROVE2.



[^] w obu badaniach (PROVE1 i PROVE2) stosowano peg-IFN α -2a;
^T telaprewir; Pbo placebo; RBV rybawiryna.

W niniejszym raporcie przyjęto, że porównania zostaną przeprowadzone między grupami, w których stosowano telaprewir w różnych schematach podawania, a grupą pacjentów kontrolnych. Ponadto przeprowadzono także porównanie między chorymi przyjmującymi telaprewir zgodnie ze schematem podawania w przypadku braku wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego, pochodzącym z charakterystyki produktu leczniczego (*ChPL Incivo 2012*), z grupami pacjentów otrzymującymi oceniany lek w innym schemacie podawania. Grupami najbardziej odpowiadającymi schematowi leczenia z charakterystyki produktu leczniczego były grupa T12PR24/48 z badania *ADVANCE* oraz grupa T12PR24 z badania *ILLUMINATE* – w pierwszej próbie długość terapii zależała od rodzaju uzyskanej odpowiedzi wirusologicznej w 4. i 12. tygodniu, z kolei w drugiej uwzględniono tylko chorych uzyskujących eRVR. Jeden z dwóch dopuszczalnych w *ChPL Incivo 2012* sposobów podawania telaprewiru chorym wcześniej nieleczonym zastosowano także w grupach T12PR24 i T12PR48 w badaniu *PROVE1* oraz grupach T12PR24 i T12P_{2b}PR24 odpowiednio z badań *PROVE2* i *Kumada 2011*, jednak w tym przypadku chorzy byli przypisani do konkretnej długości leczenia, która nie zależała od uzyskanej odpowiedzi wirusologicznej. Druga grupa wyróżniona w badaniu *ILLUMINATE* nie była zgodna ze schematem z charakterystyki produktu leczniczego, gdyż chorzy z eRVR otrzymywali schemat T12PR48. W badaniu *ADVANCE* wyróżniono ponadto grupę T8Pbo4PR24/48, w celu sprawdzenia skuteczności i bezpieczeństwa skróconego okresu terapii telaprewirem. Dodatkową grupę stanowiła również T12PR12 (badania *PROVE1* i *PROVE2*), którą wyodrębniono, aby sprawdzić efektywność kliniczną krótszej niż standardowa formy terapii skojarzonej telaprewiru z peg-IFN α i rybawiryną oraz grupa T12P12, mająca na celu zweryfikowanie konieczności podawania rybawiryny podczas leczenia telaprewirem i peg-IFN α . Grupy kontrolne w badaniach *Kumada 2011*, *ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2* stanowił peg-IFN α i rybawiryna podawane przez 48 tygodni, z tym, że w ostatnich trzech próbach w ciągu pierwszych 12. tygodni pacjenci otrzymywali także placebo (odpowiednio wyróżniono grupy PR48 i Pbo12PR48). Odmienny sposób porównania zastosowano względem badania *C208*, w którym autorzy wyróżnili 4 równoległe schematy różnych terapii skojarzonych telaprewiru (w różnych dawkach: 750 mg co 8 godzin lub 1125 mg co 12 godzin – dobową dawką była taka sama) z peg-IFN α (2a lub 2b) i rybawiryną – w niniejszej analizie zestawiono grupy badania, porównując skuteczność różnego rodzaju peg-IFN α w grupach z tym samym dawkowaniem telaprewiru oraz różnego schematu dawkowania telaprewiru w grupach z tym samym rodzajem interferonu. Szczegółowe informacje dotyczące zgodności zastosowanych w analizowanych badaniach schematów leczenia z zalecanymi przedstawiono w podrozdziale 2.6.3.1.

W trzech badaniach podano wyraźnie, że w protokole zdefiniowano kryteria przedwczesnego zakończenia leczenia (z ang. *stopping rules*). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Kryteria wcześniejszego przerwania leczenia (z ang. *stopping rules*); badania *ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2*.

Kryterium	<i>ADVANCE</i>	<i>PROVE1</i> (jedynie grupa kontrolna)	<i>PROVE2</i> (jedynie grupa kontrolna)
1	stwierdzenie u chorych przyjmujących telaprewir RNA HCV >1000 IU/ml w 4. tygodniu badania	stwierdzenie u chorego redukcji stężenia RNA HCV mniejszej niż 2 log ₁₀ w 12. tygodniu badania w porównaniu do wartości wyjściowej lub niewykrywalnego RNA HCV w tygodniu 24.	stwierdzenie u chorego redukcji stężenia RNA HCV mniejszej niż 2 log ₁₀ w 12. tygodniu badania w porównaniu do wartości wyjściowej lub niewykrywalnego RNA HCV w tygodniu 24.
2	stwierdzenie, że w 12. tygodniu badania spadek stężenia RNA HCV w odniesieniu do wartości wyjściowej był mniejszy niż 2 log ₁₀	-	-
3	zaobserwowanie u chorych między 24. a 40. tygodniem próby potwierdzonego wykrywalnego RNA HCV	-	-

W próbie *ADVANCE* badacze zastosowali omawiane kryteria w celu uniknięcia leczenia chorych z niewystarczającą odpowiedzią na stosowaną terapię. Chorych spełniających kryteria wczesnego zakończenia leczenia uznawano za pacjentów z niepowodzeniem leczenia. W przeciwieństwie do badania *ADVANCE* chorzy spełniający *stopping rules* nie byli równoznacznymi z pacjentami z niepowodzeniem terapii – z uwagi na to, że obie próby miały na celu sprawdzenie skuteczności skróconego czasu leczenia, chorych z niepowodzeniem terapii definiowano w badaniu *PROVE1* (z grup T12PR12 i T12PR24) jako pacjentów z wykrywalnym stężeniem RNA HCV odpowiednio w okresie między 4. a 20. lub 4. a 10. tygodniem badania, natomiast w badaniu *PROVE2* jako chorych z wykrywalnym RNA HCV w 10. (dla grup T12PR12 i T12P12) lub 20. tygodniu badania (grupa T12PR24). Pacjenci ci nie kończyli przypisanego schematu terapii i włączano im zamiennie peg-IFN i rybawiryne w standardowym schemacie do 48 tygodni.

W badaniach *C208* i *ILLUMINATE* nie pojawia się stwierdzenie nawiązujące bezpośrednio do *stopping rules*. Autorzy publikacji do pierwszego badania podają jednak, że w trakcie badania stosowano wcześniej zdefiniowane zasady modyfikacji leczenia, które są zbliżone do tych wykorzystanych w badaniach *ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2*. Przerwanie terapii telaprewirem następowało w momencie stwierdzenia w 4., 6. i 8. tygodniu u chorego stężenia RNA HCV > 1000 IU/ml (przy jednoczesnym kontynuowaniu podawania peg-IFN i rybawiryny do 48. tygodnia badania), z kolei peg-IFN i rybawiryna przerywana była u pacjentów z redukcją stężenia RNA HCV mniejszą niż 2 log₁₀ w tygodniu 12. w porównaniu do wartości wyjściowej lub potwierdzenia wykrywalnego RNA HCV w 24. lub 36. tygodniu badania. Podobne kryteria przedwczesnego przerwania leczenia obowiązywały w próbie *ILLUMINATE*, gdzie leczenie telaprewirem kończono w momencie stwierdzenia stężenia RNA HCV

> 1000 IU/ml w 4. tygodniu badania. Powodem zakończenia leczenia wszystkimi lekami było stwierdzenie redukcji stężenia RNA HCV mniejszej niż 2 log₁₀ w 12. tygodniu badania w porównaniu do wartości wyjściowej lub wykrywalne stężenie RNA HCV między tygodniem 24. a 36. próby.

We wszystkich analizowanych badaniach przedstawiono dane na temat przepływu chorych. W badaniu *ADVANCE*, spośród 1095 chorych poddanych randomizacji, 7 nie otrzymało żadnej dawki leku, a więc populację ITT stanowiło 1088 pacjentów. Badanie ukończyło 67% pacjentów – przyczynami przedwczesnego zakończenia leczenia były: niepowodzenie terapii (18%), działania niepożądane (9%), utrata z obserwacji (1%), wycofanie zgody na udział w badaniu (<1%), zgon (<1%) oraz inny powód (4%). Nieco mniejszy odsetek chorych ukończył badanie *PROVE1* (60%) – spośród 263 chorych poddanych randomizacji, żadnej dawki leku nie otrzymało 13 pacjentów, a przedwcześnie badaną terapię zakończyło 40% chorych, w tym 20% pacjentów spełniło kryteria przedwczesnego przerwania leczenia. Z kolei w badaniu *PROVE2* całkowity cykl leczenia ukończyło 78% pacjentów – spośród 334 chorych poddanych randomizacji, 11 pacjentów nie otrzymało żadnej dawki leczenia, a 70 chorych zakończyło terapię przedwcześnie. Główne powody przerwania terapii obejmowały działania niepożądane (10%), spełnienie kryteriów przedwczesnego zakończenia leczenia (5%), niestosowanie się do zaleceń lekarskich (<1%), wycofanie zgody (<1%), utrata z obserwacji (<1%), wykluczenia przez badacza (<1%) oraz inne przyczyny (4%). W przypadku badania *C208* w czasie pierwszych 24 tygodni badania pełne leczenie ukończyło 68% chorych spośród 161 pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej 1 dawkę leku. 23 chorych przerwało terapię z następujących powodów: działań niepożądanych (7%), braku odpowiedzi na leczenie (5%) i innych przyczyn (2%). Pozostałych 29 pacjentów spełniło kryteria dalszego leczenia peg-IFN α i rybawiryną. Spośród nich pełną 48-tygodniową terapię ukończyło 66% chorych – przedwcześnie leczenie zakończyło 2 chorych z powodu działań niepożądanych, 1 spełnił określone kryteria przerwania leczenia, 1 z powodu niepowodzenia leczenia, a 6 na skutek innych przyczyn. Z kolei spośród 220 pacjentów wyrażających zgodę na udział w badaniu *Kumada 2011*, kryteria włączenia spełniło 85,9% chorych, a pełny okres trwania badania ukończyło 88,9% pacjentów. Natomiast w badaniu *ILLUMINATE* spośród 544 pacjentów włączonych do próby, 4 nie otrzymało żadnej dawki leku, a pozostałych 100 zakończyło przedwcześnie leczenie z uwagi na spełnienie kryteriów przedwczesnego zakończenia leczenia (12%) lub innych przyczyn, w tym działań niepożądanych, utraty z obserwacji czy wycofania zgody (88%) – zatem randomizacji w 20. tygodniu badania poddano 440 chorych. Kompletny okres obserwacji ukończyło 359 pacjentów (66%). Głównymi przyczynami przedwczesnego przerwania terapii były działania niepożądane (41%) i spełnienie kryteriów przedwczesnego zakończenia leczenia (30%). W poniższych tabelach przedstawiono szczegóły dotyczące przepływu chorych w poszczególnych badaniach.

Tabela 24. Opis utraty pacjentów w badaniu ADVANCE.

Przeptyw chorych w badaniu ADVANCE	T12PR24/48		T8Pbo4PR24/48		Pbo12PR48
Rdymizacja: 1095					
Chorzy poddani rdymizacji	365		365		365
Chorzy poddani leczeniu	363		364		361
Przypisani do leczenia PR	24 tyg. N = 210	48 tyg. N = 153	24 tyg. N = 207	48 tyg. N = 157	48 tyg. N = 361
Zakończenie leczenia	15 (7,1%*)	80 (52,3%*)	16 (7,7%*)	88 (56,1%*)	159 (44,0%*)
• z powodu działań niepożądanych	9 (4,3%*)	27 (17,6%*)	10 (4,8%*)	27 (17,2%*)	26 (7,2%*)
• zgon	-	-	-	-	1 (0,3%*)
• utrata z obserwacji	-	4 (2,6%*)	1 (0,5%*)	2 (1,3%*)	4 (1,1%*)
• niepowodzenie wirusologiczne	1 (0,5%*)	37 (24,2%*)	-	40 (25,5%*)	118 (32,7%*)
• wycofanie zgody	-	-	-	1 (0,6%*)	2 (0,6%*)
• z innych przyczyn	5 (2,4%*)	12 (7,8%*)	5 (2,4%*)	18 (11,5%*)	8 (2,2%*)
Ukończenie leczenia	195 (92,9%*)	73 (47,7%*)	191 (92,3%*)	69 (43,9%*)	202 (56,0%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 25. Opis utraty pacjentów w badaniu C208.

Przeptyw chorych w badaniu C208	T _{8h} 12P _{2a} R24/48	T _{8h} 12P _{2b} R24/48	T _{12h} 12P _{2a} R24/48	T _{12h} 12P _{2b} R24/48
Skrzyning: 176 → Rdymizacja: 166 → Poddani leczeniu: 161				
Chorzy poddani leczeniu	40	42	40	39
Zakończenie leczenia do 24 tygodnia	4 (10%*)	4 (9,5%*)	7 (17,5%*)	8 (20,5%*)
• z powodu działań niepożądanych	2 (5%*)	2 (4,8%*)	4 (10%*)	3 (7,7%*)
• niepowodzenie wirusologiczne	1 (2,5%*)	2 (4,8%*)	2 (5%*)	3 (7,7%*)
• z innych przyczyn	1 (2,5%*)	-	1 (2,5%*)	2 (5,1%*)
Ukończenie leczenia w 24 tygodniu (niewykrywalne HCV w tygodniach 4-20)	30 (75%*)	28 (66,7%*)	29 (72,5%*)	22 (56,4%*)
Kontynuacja peginterferonu i rybawiryny (wykrywalne HCV w tygodniach 4-20)	6 (15%*)	10 (23,8%*)	4 (10%*)	9 (23,1%*)
Zakończenie leczenia w tygodniach 24-48	2 (33,3%*)	4 (40%*)	1 (25%*)	3 (33,3%*)
• z powodu działań niepożądanych	1 (16,7%*)	-	-	1 (11,1%*)
• z powodu wystąpienia wirusologicznej reguły zakończenia leczenia	-	1 (10%*)	-	-
• niepowodzenie wirusologiczne	-	-	-	1 (11,1%*)
• z innych przyczyn	1 (16,7%*)	3 (30%*)	1 (25%*)	1 (11,1%*)

Przeptyw chorych w badaniu C208	T _{8h} 12P _{2a} R24/48	T _{8h} 12P _{2b} R24/48	T _{12h} 12P _{2a} R24/48	T _{12h} 12P _{2b} R24/48
Ukończenie leczenia w 48 tygodniu	4 (66,7%*)	6 (60%*)	3 (75%*)	6 (66,7%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 26. Opis utraty pacjentów w badaniu ILLUMINATE.

Przeptyw chorych w badaniu ILLUMINATE	T12PR24	T12PR48	T12PR48 (bez eRVR)
Włączeni chorzy: 544 → Chorzy poddani leczeniu: 540 → Randomizacja (chorzy z eRVR): 322 + 118 (chorzy bez eRVR)			
Chorzy poddani randomizacji	162	160	118
Zakończenie leczenia	1 (0,6%*)	41 (25,6%*)	39 (33,1%*)
<ul style="list-style-type: none"> z powodu działań niepożądanych niepowodzenie wirusologiczne odmowa dalszego leczenia utrata z obserwacji wycofanie zgody konieczność zastosowania leczenia zabronionego w protokole badania z innej przyczyny 	<ul style="list-style-type: none"> 1 (0,6%*) - - - - - - 	<ul style="list-style-type: none"> 20 (%*) 6 (3,75%*) 11 (6,9%*) 2 (1,25%*) 1 (0,6%*) - 1 (0,6%*) 	<ul style="list-style-type: none"> 12 (10,2%*) 18 (15,3%*) 5 (4,2%*) 2 (1,7%*) 1 (0,8%*) 1 (0,8%*) -
Chorzy, którzy ukończyli leczenie	161 (99,4%*)	119 (74,4%*)	79 (66,9%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 27. Opis utraty pacjentów w badaniu Kumada 2011.

Przeptyw chorych w badaniu Kumada 2011	T12P2bR24	P2bR48
Skryning: 220 → Randomizacja: 189		
Chorzy poddani randomizacji	126	63
Chorzy, którzy ukończyli leczenie	114 (90,0%)	54 (85,7%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 28. Opis utraty pacjentów w badaniu PROVE1.

Przeptyw chorych w badaniu PROVE1	T12PR24	T12PR48	T12PR12	Pbo12PR48
Skryning: 329 → Randomizacja: 263 → Chorzy, którzy otrzymali leczenie: 250				
Chorzy, którzy otrzymali leczenie	79	79	17	75
Zakończenie stosowania wszystkich leków	26 (32,9%*)	25 (31,6%*)	4 (23,5%*)	17 (22,7%*)
Ukończenie leczenia peginterferonem i rybawiryną	5 (6,3%*)	-	1 (5,9%*)	-
Zakończenie stosowania peginterferonu i rybawiryny po 12 tygodniach	6 (7,6%*)	-	3 (17,6%*)	-

Przebieg chorych w badaniu <i>PROVE1</i>	T12PR24	T12PR48	T12PR12	Pbo12PR48
Wystąpienie wirusologicznych kryteriów wykluczenia	-	-	-	20 (26,7%*)
Chorzy, którzy ukończyli leczenie	42 (53,2%*)	54 (68,4%*)	9 (52,9%*)	38 (50,7%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 29. Opis utraty pacjentów w badaniu *PROVE2*.

Przebieg chorych w badaniu <i>PROVE2</i>	T12PR12	T12PR24	T12P12	Pbo12PR48
Skryning: 388 → Randomizacja: 334				
Chorzy poddani randomizacji	84	83	82	85
Chorzy, którzy otrzymali leczenie	82	81	78	82
Zakończenie leczenia	10 (12,2%*)	20 (24,1%*)	8 (9,8%*)	32 (37,6%*)
• z powodu działań niepożądanych	9 (11,0%*)	11 (13,3%*)	7 (8,5%*)	6 (7,1%*)
• utrata z obserwacji	-	-	-	2 (2,4%*)
• wystąpienie wirusologicznych kryteriów wykluczenia	-	-	-	16 (18,8%*)
• decyzja badacza	-	-	-	1 (1,2%*)
• niestosowanie się do zaleceń	1 (1,2%*)	1 (1,2%*)	1 (1,2%*)	-
• wycofanie zgody	-	1 (1,2%*)	-	2 (2,4%*)
• z innych przyczyn	-	7 (8,4%*)	-	5 (5,9%*)
Chorzy, którzy ukończyli leczenie	72 (85,7%*)	61 (73,5%*)	70 (85,4%*)	50 (58,8%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Analizowane próby kliniczne charakteryzowały się różną jakością – umiarkowaną (*C208*, *ILLUMINATE* i *Kumada 2011*) i bardzo dobrą (*ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2*); otrzymując odpowiednio 3 i 5 punktów w skali Jadad.

Większość analizowanych badań sponsorowanych były przez Vertex Pharmaceuticals, dodatkowo w badaniu *ADVANCE*, *C208* i *ILLUMINATE* wsparcie finansowe zostało udzielone odpowiednio przez Tibotec i Janssen Pharmaceuticals. W badaniu *Kumada 2011* nie przedstawiono informacji na temat źródła finansowania projektu.

2.6.2 Charakterystyka włączonej populacji – badania RCT

Populację wszystkich analizowanych badań II i III fazy stanowili dorośli (w badaniach *ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2* zakres kryterium wiekowego chorych wynosił 18-65 lat, w próbach *C208* i *ILLUMINATE* 18-70 lat, a w badaniu *Kumada 2011* 20-65 lat) chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV o genotypie 1, wcześniej nieleczeni. W badaniu *Kumada 2011* sprecyzowano, że genotyp 1 musiał być

potwierdzony przez sekwencjonowanie regionu NS5B, a w próbie *ILLUMINATE* podkreślono, że WZW C musiało zostać zdiagnozowane więcej niż pół roku przed wizytą skryningową. Dodatkowo w publikacji *ADVANCE* podano, że pacjenci musieli wykazywać objawy przewlekłego zapalenia wątroby, potwierdzonego biopsją wykonaną w ciągu roku przed rozpoczęciem badania (pacjenci z wyrównaną marskością wątroby również byli włączani do badania). Biopsja była również czynnikiem kwalifikującym w badaniach *PROVE1* i *PROVE2*, jednak mogła być ona przeprowadzona w ciągu 2 lat przed włączeniem do prób (w badaniu *PROVE2* miała ona histologicznie wykluczyć obecność marskości wątroby), a także w próbie *ILLUMINATE*, gdzie wymagano jej wykonania podczas roku przed włączeniem do badania lub w trakcie wizyty skryningowej – wyjątek stanowili, u których biopsja wykonana więcej niż rok przed włączeniem wykazała marskość wątroby. Udokumentowanego stanu włóknienia wątroby (w kategoriach: brak lub minimalne włóknienie, wrotne włóknienie, włóknienie przęsłowe lub marskość wątroby) za pomocą biopsji wątroby lub elastografii (z ang. *transient elastography*) w ciągu 18 miesięcy przed włączeniem do badania wymagano z kolei w próbie *C208*. Kolejnym kryterium kwalifikującym pacjentów do uczestnictwa w badaniach były wartości parametrów hematologicznych: liczba neutrofilów ≥ 1500 na mm^3 (*ADVANCE*, *C208*, *ILLUMINATE*, *Kumada 2011* i *PROVE1*), liczba płytek krwi $\geq 9 \times 10^4/\text{mm}^3$ (*ADVANCE*, *ILLUMINATE* i *PROVE1*) lub $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$ (*C208* i *Kumada 2011*) oraz prawidłowe stężenie hemoglobiny (*ADVANCE*, *ILLUMINATE*, *Kumada 2011* i *PROVE1*; w pierwszej i drugiej próbie podano, że wartości miały wynosić ≥ 12 g/dl dla kobiet i ≥ 13 g/dl dla mężczyzn, a w badaniu *Kumada 2011* normę określono na ≥ 12 g/dl bez podziału na płeć). Ponadto w czterech badaniach sprecyzowano stężenie RNA HCV wymagane do kwalifikacji, które w próbie *C208* musiało się kształtować na poziomie większym niż 10×10^3 IU/ml, w badaniu *Kumada 2011* musiało wynosić $\geq 5 \log_{10}$ IU/ml określone z użyciem testu HCV COBAS TaqMan, a w próbach *ILLUMINATE* i *PROVE2* zdefiniowano je jako wykrywalne (w pierwszym badaniu pomiar wykonywany był podczas wizyty skryningowej). Kolejnym kryterium włączenia w badaniach *C208*, *ILLUMINATE* i *PROVE2* stanowił brak przeciwciał przeciwko antygenom wirusa HIV 1 i 2 (w próbie *ILLUMINATE* nie sprecyzowano podtypu wirusa HIV) oraz negatywny wynik testu na obecność antygenu powierzchniowego wirusa HBV. Ponadto w badaniu *Kumada 2011* chorych kwalifikowano w przypadku masy ciała w przedziale od 40 kg do 120 kg, wyrażających zgodę na 15-dniowy pobyt w szpitalu przed rozpoczęciem leczenia, a w przypadku kobiet brak ciąży oraz stosowanie antykoncepcji przez okres 24 tygodni po zakończeniu leczenia.

Kryteria wykluczenia podano w pięciu ocenianych badaniach – wyjątek stanowi badanie *PROVE2*. Głównym kryterium braku kwalifikacji chorego do badania był stan zdrowia – czynnikami wykluczającymi z udziału w badaniach były: potwierdzona marskość wątroby (*C208* i *PROVE1*; w drugiej próbie histologicznie), niewyrównana marskość wątroby (*ADVANCE*, *ILLUMINATE*, *Kumada 2011* i *PROVE1*),

inne schorzenia wątroby (*ADVANCE, Kumada 2011, C208, ILLUMINATE* i *PROVE1*; w trzech ostatnich próbach zdefiniowano je jako istotne klinicznie, a w badaniu *Kumada 2011* należały do nich autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, hemochromatoza lub przewlekła choroba wątroby inna niż WZW C), rak wątrobowokomórkowy (*ADVANCE, C208, Kumada 2011* i *PROVE1*), aktywny nowotwór w ciągu ostatnich 5 lat (*ILLUMINATE*; wyjątek stanowił leczony rak podstawnokomórkowy), jakiegokolwiek nowotwór (*Kumada 2011*) i WZW typu B (*C208* i *Kumada 2011*). Ponadto w próbie *C208* kolejnymi kryteriami decydującymi o niewłączeniu chorych do badania były medyczne przeciwwskazania do terapii peg-IFN lub rybawiryną, stwierdzenie przyjmowania narkotyków oraz historia lub podejrzenie nadużywania alkoholu, które w ocenie badacza może stanowić zagrożenie bezpieczeństwa lub utrudnić przestrzeganie procedur badania. W badaniu *Kumada 2011* natomiast kolejne kryteria wykluczenia chorych z badania obejmowały: depresję i schizofrenię (lub ich wcześniejsze przypadki), próby samobójcze w wywiadzie, przewlekłą chorobę wątroby lub klirens kreatyniny ≤ 50 ml/minutę na początku badania oraz obecną ciążę lub jej zaplanowanie w czasie okresu badania przez któregokolwiek z partnerów.

W tabeli poniżej zestawiono charakterystyki wyjściowe chorych włączonych do badań *ADVANCE, ILLUMINATE, Kumada 2011, C208, PROVE1* i *PROVE2*.

Tabela 30. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań z randomizacją oceniających efektywności klinicznej telaprewiru; populacja chorych wcześniej nieleczonych; badania ADVANCE, C208, ILLUMINATE, Kumada 2011, PROVE1 i PROVE2.

Badanie	Grupa	Liczba chorych (ITT)	Mediana wieku (zakres) w latach	Mediana BMI (zakres) [kg/m ²]	Liczba mężczyzn, n (%)	Średnia log ₁₀ stężenia RNA HCV (SD) [IU/ml]*	Liczba chorych ze stężeniem RNA HCV ≥ 8 × 10 ⁵ IU/ml, n (%)*	Podtyp HCV-1, n (%)**		Stadium włóknienia i marskość wątroby, n (%)	
ADVANCE (Jacobson 2011)	T12PR24/48	363	49 (19-69)	25,7 (18-47)	214 (59%)	6,3 (0,7)	281 (77%)	1a: 1b: N:	231 (59%) 149 (41%) 1 (< 1%)	ZBM: ZW: ZP: M:	134 (37%) 156 (43%) 52 (14%) 21 (6%)
	T8Pbo4PR24/48	364	49 (19-68)	26,2 (17-46)	211 (58%)	6,3 (0,7)	279 (77%)	1a: 1b: N:	210 (58%) 151 (41%) 3 (1%)	ZBM: ZW: ZP: M:	128 (35%) 151 (41%) 59 (16%) 26 (7%)
	Pbo12PR48	361	49 (18-69)	26,4 (17-48)	211 (58%)	6,3 (0,7)	279 (77%)	1a: 1b: N:	208 (58%) 151 (42%) 2 (1%)	ZBM: ZW: ZP: M:	147 (41%) 141 (39%) 52 (14%) 21 (6%)
	łącznie	1088	49 (18-69)	bd. (17-48)	636 ^{&} (58%)	6,3 (0,7) ^{&}	839 (77%) ^{&}	1a: 1b: N:	649 (60%) ^{&} 451 (41%) ^{&} 6 (< 1%) ^{&}	ZBM: ZW: ZP: M:	409 (38%) ^{&} 448 (41%) ^{&} 163 (15%) ^{&} 68 (6%) ^{&}
C208 (Marcellin 2011)	T _{8h} 12P _{2a} R24/48	40	46,5 (23-63)	23,4 (19-35)	20 (50,0%)	6,4 (5-7) [^]	30 (75,0%)	1a: 1b: 1c:	21 (52,5%) 18 (45,0%) 1 (2,5%)	ZBM: ZW: ZP: M: I:	15 (37,5%) 16 (40,0%) 8 (20,0%) 1 (2,5%) [†] 0 (0%)
	T _{8h} 12P _{2b} R24/48	42	45,5 (20-65)	23,9 (20-37)	20 (47,6%)	6,7 (5-7) [^]	34 (81,0%)	1a: 1b: 1c:	23 (54,8%) 19 (45,2%) 0 (0%)	ZBM: ZW: ZP: M: I:	15 (35,7%) 16 (38,1%) 10 (23,8%) 1 (2,4%) [†] 0 (0%)
	T _{12h} 12P _{2a} R24/48	40	40,0 (22-61)	23,8 (18-34)	21 (52,5%)	6,5 (5-7) [^]	33 (82,5%)	1a: 1b: 1c:	21 (52,5%) 19 (47,5%) 0 (0%)	ZBM: ZW: ZP:	22 (55,0%) 11 (27,5%) 7 (17,5%)

Badanie	Grupa	Liczba chorych (ITT)	Mediana wieku (zakres) w latach	Mediana BMI (zakres) [kg/m ²]	Liczba mężczyzn, n (%)	Średnia log ₁₀ stężenia RNA HCV (SD) [IU/ml]*	Liczba chorych ze stężeniem RNA HCV ≥ 8 × 10 ⁵ IU/ml, n (%)*	Podtyp HCV-1, n (%)**	Stadium włóknienia i marskość wątroby, n (%)	
	T _{12h} 12P _{2b} R24/48	39	49,0 (19-63)	24,7 (20-46)	19 (48,7%)	6,7 (4-8)^	34 (87,2%)	1a: 17 (43,6%) 1b: 22 (56,4%) 1c: 0 (0%)	M: 0 (0%) I: 0 (0%) ZBM: 11 (28,2%) ZW: 13 (33,3%) ZP: 12 (30,8%) M: 2 (5,1%)† I: 1 (2,6%)	
	Łącznie	161	bd. (19-65)	bd. (19-46)	80 (49,7%) ^{&}	bd. (4-8)^	131 (81,4%) ^{&}	1a: 82 (51%) ^{&} 1b: 78 (48%) ^{&} 1c: 1 (< 1%) ^{&}	ZBM: 63 (39,1%) ^{&} ZW: 56 (34,8%) ^{&} ZP: 37 (23,0%) ^{&} M: 4 (2,5%) ^{&} I: 1 (< 1%) ^{&}	
ILLUMI-NATE (Sherman 2011)***	T12PR24	162	51 (22-70)	28 (18-53)	104 (64%)	6,3 (0,9)	124 (77%)	1a: 115 (71%) 1b: 46 (28%) N: 1 (1%)	ZBM: 46 (28%) ZW: 78 (48%) ZP: 20 (12%) M: 18 (11%)	
	T12PR48	160	50 (19-67)	27 (19-49)	97 (61%)	6,4 (0,7)	126 (79%)	1a: 117 (73%) ^{&} 1b: 43 (27%) ^{&} N: 0 (0%) ^{&}	ZBM: 48 (30%) ZW: 79 (49%) ZP: 21 (13%) M: 12 (8%)	
	Łącznie	322	bd. (19-70)	bd. (19-53)	201 (62%) ^{&}	bd.	250 (78%) ^{&}	1a: 232 (72%) ^{&} 1b: 89 (28%) ^{&} N: 1 (< 1%) ^{&}	ZBM: 94 (29%) ^{&} ZW: 157 (49%) ^{&} ZP: 41 (13%) ^{&} M: 30 (9%) ^{&}	
Kumada 2011	T12P _{2b} R24	126	53,0 (20-65)	22,6 (16,2-31,1)	66 (52,4%)	6,7 (5,1-7,5)^	bd.	1a: 2 (1,6%) 1b: 124 (98,4%)	bd.	bd.
	P _{2b} R48	63	55,0 (20-65)	23,3 (17,9-30,8)	33 (52,4%)	6,9 (5,1-7,4)^	bd.	1a: 0 (0,0%) 1b: 63 (100%)	bd.	bd.
	Łącznie	189	bd. (20-65)	bd. (16,2-31,1)	99 (52,4%) ^{&}	bd. (5,1-7,5)^	bd.	1a: 2 (1,1%) ^{&} 1b: 89 (98,9%) ^{&}	bd.	bd.

Badanie	Grupa	Liczba chorych (ITT)	Mediana wieku (zakres) w latach	Mediana BMI (zakres) [kg/m ²]	Liczba mężczyzn, n (%)	Średnia log ₁₀ stężenia RNA HCV (SD) [IU/ml]*	Liczba chorych ze stężeniem RNA HCV ≥ 8 × 10 ⁵ IU/ml, n (%)*	Podtyp HCV-1, n (%)**		Stadium włóknienia i marskość wątroby, n (%)	
PROVE1 (McHutchison 2009)	T12PR12	17	49 (34-63)	28,6 (20-38)	12 (71%)	6,57 (0,43)	15 (88%)	1a:	9 (53%)	ZBM:	4 (24%)
								1b:	6 (35%)	ZW:	9 (53%)
								N:	2 (12%)	ZP:	4 (24%)
	T12PR24	79	49 (21-61)	26,9 (18-41)	54 (68%)	6,54 (0,72)	66 (84%)	1a:	53 (67%)	ZBM:	24 (30%)
								1b:	17 (22%)	ZW:	41 (52%)
								N:	9 (11%)	ZP:	14 (18%)
	T12PR48	79	50 (26-61)	25,8 (19-44)	48 (61%)	6,47 (0,60)	68 (86%)	1a:	48 (61%)	ZBM:	34 (43%)
								1b:	27 (34%)	ZW:	31 (39%)
								N:	4 (5%)	ZP:	14 (18%)
	Pbo12PR48	75	49 (24-59)	26,9 (19-38)	43 (57%)	6,68 (0,49)	69 (92%)	1a:	50 (67%)	ZBM:	19 (25%)
								1b:	20 (27%)	ZW:	37 (49%)
								N:	5 (7%)	ZP:	19 (25%)
	Łącznie	250	48,1^^ (21-63)	bd. (18-44)	157 (63%)	bd.	218 (87%)	1a:	160 (64%) ^{&}	ZBM:	81 (32%) ^{&}
								1b:	70 (28%) ^{&}	ZW:	118 (47%) ^{&}
								N:	20 (8%) ^{&}	ZP:	51 (20%) ^{&}
PROVE2 (Hézode 2009)	T12PR12	82	44 (22-65)	23 (17-32)	49 (60%)	6,4 (0,6)	67 (82%)	1a:	37 (45%)	ZBM:	30 (37%)
								1b:	45 (55%)	ZW:	46 (56%)
								N:	0 (0%)	ZP:	6 (7%)
										M:	0 (0%)
	T12PR24	81	46 (19-65)	24 (17-35)	54 (67%)	6,5 (0,6)	73 (90%)	1a:	31 (38%)	ZBM:	35 (43%)
								1b:	50 (62%)	ZW:	37 (46%)
								N:	0 (0%)	ZP:	9 (11%)
										M:	0 (0%)
	T12P12	78	45 (20-64)	24 (18-41)	43 (55%)	6,3 (0,6)	63 (81%)	1a:	40 (51%)	ZBM:	31 (40%)
								1b:	38 (49%)	ZW:	43 (55%)
								N:	0 (0%)	ZP:	3 (4%)
										M:	1 (1%) [†]
	Pbo12PR48	82	45 (18-64)	24 (17-35)	46 (56%)	6,4 (0,6)	68 (83%)	1a:	35 (43%)	ZBM:	28 (34%)
								1b:	45 (55%)	ZW:	46 (56%)
								N:	2 (2%)	ZP:	8 (10%)
										M:	0 (0%)

Badanie	Grupa	Liczba chorych (ITT)	Mediana wieku (zakres) w latach	Mediana BMI (zakres) [kg/m ²]	Liczba mężczyzn, n (%)	Średnia log ₁₀ stężenia RNA HCV (SD) [IU/ml]*	Liczba chorych ze stężeniem RNA HCV ≥ 8 × 10 ⁵ IU/ml, n (%)*	Podtyp HCV-1, n (%)**	Stadium włóknienia i marskość wątroby, n (%)
	łącznie	323	bd. (18-65)	bd. (17-41)	192 (59%) ^{&}	bd. (0,6)	271 (84%) ^{&}	1a: 143 (44%) ^{&} 1b: 178 (55%) ^{&} N: 2 (<1%) ^{&}	ZBM: 124 (38%) ^{&} ZW: 172 (53%) ^{&} ZP: 26 (8%) ^{&} M: 1 (<1%) ^{&}

* określone w próbach *C208* i *ADVANCE* za pomocą COBAS TaqMan 2.0 (Roche) o dolnej granicy zakresu pomiaru ilościowego wynoszącej 25 IU/mm oraz o progu wykrywalności wynoszącej 10 IU/ml, w badaniu *ILLUMINATE* stosowano COBAS TaqMan HCV assay (Roche Molecular Systems) o dolnej granicy zakresu pomiaru ilościowego wynoszącej 25 IU/mm oraz o progu wykrywalności wynoszącej 10-15 IU/ml, z kolei w badaniach *PROVE1* i *PROVE2* za pomocą testu COBAS TaqMan 1.0 (Roche Molecular Systems) o dolnej granicy zakresu pomiaru ilościowego wynoszącej 30 IU/mm oraz o progu wykrywalności wynoszącej 10 IU/ml; w badaniu *Kumada 2011* podano jedynie, że stosowano test HCV COBAS TaqMan;

** oznaczono w badaniu *C208* za pomocą testu Trugene HCV 5'NC (Siemens), w badaniu *ADVANCE* przy użyciu testu Versant (INNO-LiPA, Innogenetics), w próbie *PROVE2* poprzez analizę sekwencji regionu kodującego niestrukturalną 3 proteazę, w badaniu *ILLUMINATE* przy użyciu molekularnego testu line-probe (Inno-LiPA; Innogenetics), a w próbie *Kumada 2011* za pomocą analizy sekwencji regionu NS5B; w badaniu *PROVE1* nie podano informacji o metodzie oznaczania podtypów HCV;

*** przedstawiono dane dla grup będących porównywanymi bezpośrednio w badaniu, nie uwzględniono grupy chorych bez eRVR w 4. i 12. tygodniu badania, których w 20. tygodniu próby nie poddano procesowi randomizacji;

^ mediana (zakres);

^^ średnia;

& obliczono na podstawie dostępnych danych;

† do badania *PROVE2* na skutek błędu włączono jednego chorego z marskością wątroby, a do badania *C208* czterech pacjentów w tym stadium (mimo, iż kryteria wykluczały takich pacjentów);

N nieokreślony;

ZBM brak lub minimalne włóknienie;

ZW włóknienie wrotne;

ZP włóknienie przęsłowe;

M marskość wątroby;

I inny rodzaj włóknienia.

Autorzy badań nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych pomiędzy poszczególnymi wyróżnionymi grupami, jedynie w badaniu *ILLUMINATE* nie podano informacji na ten temat.

Największą populację chorych oceniono w badaniu *ADVANCE* – 1088 pacjentów. Drugie pod względem liczebności próby jest badanie *ILLUMINATE* (540 chorych), jednak w niniejszej analizie uwzględniono jedynie 322 chorych poddanych randomizacji w tym badaniu, z wyłączeniem chorych kończących leczenie przed zastosowaniem losowego doboru pacjentów do grup (100) oraz chorych z brakiem eRVR w określonych punktach czasowych (118), których nie poddano procesowi randomizacji. Pozostałe badania (*C208*, *Kumada 2011*, *PROVE1* i *PROVE2*) były zbliżone pod względem liczby włączonych chorych i obejmowały odpowiednio 161, 189, 250 i 323 pacjentów. Łącznie próby oceniały 2333 pacjentów, z których 1752 poddanych było terapii telaprewirem w różnych schematach skojarzenia z placebo i i/lub peg-IFN α (2a lub 2b) i/lub rybawiryną, 581 chorych należało do grup kontrolnych otrzymujących peg-IFN α (2a lub 2b) i rybawirynę (w tym 518 pacjentów otrzymywało placebo).

Pacjentów uczestniczących w analizowanych badaniach charakteryzował podobny wiek – mediana w poszczególnych grupach badań wahała się w zakresie od 40 do 55 lat. W czterech badaniach (*ADVANCE*, *ILLUMINATE*, *PROVE1* i *PROVE2*) odsetek mężczyzn był wyższy niż odsetek kobiet i zawierał się w przedziale od 58% do 63% – tylko w próbach *C208* i *Kumada 2011* stosunek płci był równy 1:1. Mediany wartości BMI oscylowały w zakresach prawidłowych (ok. 23-25 kg/m² w badaniach *C208*, *ILLUMINATE* i *PROVE2*) lub wartościach odzwierciedlających nadwagę pacjentów (ok. 26-29 kg/m² w próbach *ADVANCE*, *Kumada 2011* i *PROVE1*).

U większości (około 80%) pacjentów z większości włączonych prób klinicznych stwierdzono stężenie RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml, tylko w badaniu *Kumada 2011* nie podano takich informacji. Średnia log₁₀ stężenia RNA HCV zawierała się w przedziale 6,3-6,9 IU/ml.

W badaniach *ADVANCE*, *C208*, *ILLUMINATE* i *PROVE1* najczęściej rozpoznawanym podtypem wirusa był 1a stwierdzany u 51-72% chorych, z kolei w badaniach *Kumada 2011* i *PROVE2* najwięcej pacjentów zakażonych było genotypem wirusa 1b (55-98,9%). Ponadto do badania *C208* włączono również jednego pacjenta z podtypem 1c HCV, a w pozostałych próbach nieliczni chorzy nie mieli zdefiniowanego podtypu wirusa (<1% w każdym badaniu).

Najwięcej pacjentów z badań *ADVANCE*, *ILLUMINATE*, *PROVE1* i *PROVE2* wykazywało stadium włóknienia wrotnego wątroby (41-53% chorych), jedynie w badaniu *C208* wśród pacjentów dominowały wcześniejsze stadia – brak lub minimalne włóknienie (39,1%). Marskość wątroby występowała u 1%, 6% i 9% chorych analizowanych w badaniach (odpowiednio *C208* i *PROVE2*, *ADVANCE* i *ILLUMINATE*)

– w próbach *ADVANCE* i *C208* pacjenci w tym stadium zostali włączeni do badania na skutek błędów w procesie randomizacji. W badaniu *Kumada 2011* nie podano informacji na temat stadiów włóknienia wątroby.

2.6.3 Opis ocenianej interwencji – badania RCT

W większości włączonych prób ocenianą interwencją stanowił telaprewir w formie tabletek doustnych podawany chorym co 8 godzin w dawce 750 mg (3 razy na dobę) w skojarzeniu z peg-IFN α -2a, w jednorazowej dawce tygodniowej 180 μ g, w postaci iniekcji podskórnej i rybawiryną podawaną doustnie dwa razy na dobę w całkowitej dawce dziennej wynoszącej 1000 mg lub 1200 mg (na podstawie badań *ADVANCE*, *ILLUMINATE*, *PROVE1* i *PROVE2* odpowiednio dla chorych z masą ciała < 75 kg i dla pacjentów z masą ciała \geq 75 kg; jedynie w próbie *C208* nie podano dokładnych informacji na temat dawkowania peg-IFN α -2a z rybawiryną, skojarzenie to określono jako standardowe). W badaniach *PROVE1* i *PROVE2* zawarto także informację, że terapię telaprewirem rozpoczynano od podania w 1. dniu dawki inicjującej telaprewiru wynoszącej 1250 mg. Dodatkowo w dwóch grupach badania *C208* zastosowano inny schemat dawkowania telaprewiru (1125 mg co 12 godzin) oraz drugi peg-IFN α -2b, którego dawkowanie (1,5 μ g/kg \times tydzień) implikowało również zmianę schematu dawkowania rybawiryny (od 800 do 1200 mg/dzień). Telaprewir w dawkowaniu takim, jak w większości analizowanych badań, stosowano także w próbie *Kumada 2011*, odmiennie jednak był on podawany z peg-IFN α -2b (w takim samym dawkowaniu jak w badaniu *C208*) oraz innym dawkowaniu rybawiryny – 200-600 mg podawanym po śniadaniu i obiedzie, odpowiednio w dawce dziennej 600 mg dla chorych z masą ciała \leq 60 kg, 800 mg dla pacjentów z masą ciała w zakresie 60-80 kg i 1000 mg dla chorych z masą ciała > 80 kg.

W badaniu *C208*, w którym wyróżniono 4 równoległe grupy różnych schematów terapii skojarzonej telaprewiru, nie wyodrębniono grupy kontrolnej. W próbie zastosowano telaprewir w dwóch dawkowaniach (3 razy dziennie po 750 mg lub 2 razy dziennie 1125 mg; dawka dzienna 2250 mg) i peg-IFN α w dwóch postaciach (2a lub 2b) – zabieg taki doprowadził do powstania 4 możliwych schematów leczenia: $T_{8h}12P_{2a}R24/48$ i $T_{8h}12P_{2b}R24/48$ (12 tygodni telaprewiru podawanego co 8 godzin w dawce 750 mg w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną, a następnie peg-IFN i rybawiryna przez okres 12 lub 36 tygodni, co było zależne od uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie; grupy te różniły się rodzajem stosowanego peg-IFN, odpowiednio: α -2a i α -2b) oraz $T_{12h}12P_{2a}R24/48$ i $T_{12h}12P_{2b}R24/48$ (skojarzenie telaprewiru podawanego co 12 godzin w dawce 1125 mg z peg-IFN i rybawiryną przez 12 tygodni, a następnie peg-IFN i rybawiryna przez okres 12 lub 36 tygodni w zależności od rodzaju odpowiedzi wirusologicznej; grupy te różniły się rodzajem stosowanego peg-IFN, odpowiednio: α -2a i α -2b). Wydłużenie leczenia peg-IFN i rybawiryną stosowano w przypadku chorych z wykrywalnym stę-

żeniem RNA HCV między 4. a 20. tygodniem badania – pacjenci z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w tym okresie byli leczeni powyższą terapią skojarzoną do 24. tygodnia badania. Grupy kontrolnej nie wyróżniono także w badaniu *ILLUMINATE*, w którym badano równoważność dwóch schematów leczenia telaprewirem. Przez okres pierwszych 12 tygodni badania chorzy otrzymywali terapię trójlekową: telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną, a następnie wszyscy chorzy otrzymywali jedynie peg-IFN α -2a i rybawirynę. W 20. tygodniu próby chorych z eRVR w 4. i 12. tygodniu badania poddawano procesowi randomizacji określając zakończenie leczenie peg-IFN α -2a i rybawiryną na tydzień 24. lub 48., tworząc w ten sposób 2 ramiona badania – T12PR24 i T12PR48. Chorzy nie poddani procesowi randomizacji z uwagi na brak eRVR tworzyli osobną grupę (przyjmowali schemat T12PR48), jednak nie była ona komparatorem dla analizowanych schematów leczenia telaprewirem.

W trzech badaniach (*ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2*) zastosowano grupę kontrolną w postaci placebo podawanego przez okres 12 tygodni w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną, a następnie peg-IFN α -2a i rybawiryny przez kolejne 36 tygodni. Ponadto wyróżniono odpowiednio 2, 3 i 3 grupy interwencji w postaci telaprewiru. W badaniu *ADVANCE* interwencję podawano w dwóch schematach – w grupie T12PR24/48 przez 12 tygodni stosowano telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną, a następnie peg-IFN α -2a i rybawirynę przez 12 lub 36 tygodni; natomiast w grupie T8Pbo4PR24/48 pacjentom podawano telaprewir łącznie z peg-IFN α -2a i rybawiryną przez 8 tygodni, następnie telaprewir zastępowano placebo podawanym przez okres 4 tygodni, a cała terapia kończyła się leczeniem peg-IFN α -2a i rybawiryną przez okres 12 lub 36 tygodni. Długość leczenia peg-IFN i rybawiryną zależała od odpowiedzi wirusologicznej wykazywanej przez chorych – pacjenci z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w 4. i 12. tygodniu badania otrzymywali terapię skojarzoną do 24. tygodnia badania, natomiast chorzy z wykrywalnym stężeniem RNA HCV w 4. lub 12. tygodniu badania utrzymywali ten schemat leczenia dłużej, do 48. tygodnia badania. W badaniu *PROVE1* wyróżniono z kolei grupę chorych otrzymujących telaprewir w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną przez 12 tygodni badania (T12PR12); pacjentów, którzy leczeni byli skojarzeniem telaprewiru z peg-IFN α -2a i rybawiryną przez 12 tygodni, a następnie przez 12 tygodni terapią peg-IFN α -2a i rybawiryną (T12PR24) oraz chorych przyjmujących telaprewir, peg-IFN α -2a i rybawirynę przez 12 tygodni, a następnie peg-IFN α -2a i rybawirynę przez kolejne 36 tygodni (T12PR48). Schematy leczenia z dwóch pierwszych grup (T12PR12 i T12PR24) zastosowano również w badaniu *PROVE2* – trzeci schemat podania telaprewiru w tym badaniu polegał na podawaniu pacjentom skojarzenia tego leku jedynie z peg-IFN α -2a przez 12 tygodni (T12P12).

Z kolei w badaniu *Kumada 2011* grupę kontrolną stanowił peg-IFN α -2b i rybawiryna podawana chorym przez okres 48 tygodni (P_{2b}R48).

Szczegóły dotyczące schematów leczenia w poszczególnych grupach analizowanych badań przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 31. Szczegółowy opis interwencji w badaniach z randomizacją włączonych do analizy efektywności klinicznej telaprewiru; populacja chorych wcześniej nieleczonych; badania ADVANCE, C208, PROVE1 i PROVE2.

Badanie	Liczba grup	Interwencja	Komparator	
ADVANCE (Jacobson 2011)	3	<p><u>T12PR24/48:</u> telaprewir 750 mg co 8 godzin (Vertex Pharmaceuticals) + peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [12 lub 36 tygodni**]</p>	<p><u>Pbo12PR48:</u> placebo + peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [36 tygodni]</p>	
		<p><u>T8Pbo4PR24/48:</u> telaprewir 750 mg co 8 godzin (Vertex Pharmaceuticals) + peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [8 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>placebo + peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [4 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [12 lub 36 tygodni**]</p>		
		RÓWNOLEGŁE GRUPY INTERWENCJI:		
		<p><u>T_{8h}12P_{2a}R24/48:</u> telaprewir 750 mg co 8 godzin + peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu + rybawiryna 1000-1200 mg 1 \times dziennie [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2a 180 μg 1 \times w tygodniu + rybawiryna 1000-1200 mg 1 \times dziennie [12 lub 36 tygodni***]</p>		<p><u>T_{8h}12P_{2b}R24/48:</u> telaprewir 750 mg co 8 godzin + peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg 1 \times w tygodniu + rybawiryna 800-1200 mg 1 \times dziennie [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg 1 \times w tygodniu + rybawiryna 800-1200 mg 1 \times dziennie [12 lub 36 tygodni***]</p>
		C208 (Marcellin 2011)		4

Badanie	Liczba grup	Interwencja	Komparator
		<p><u>T_{12h}12P_{2a}R24/48:</u> telaprewir 1125 mg co 12 godzin + peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu + rybawiryna 1000-1200 mg 1 × dziennie [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu + rybawiryna 1000-1200 mg 1 × dziennie [12 lub 36 tygodni***]</p>	<p><u>T_{12h}12P_{2b}R24/48:</u> telaprewir 1125 mg co 12 godzin + peg-IFN α-2b 1,5 µg/kg 1 × w tygodniu + rybawiryna 800-1200 mg 1 × dziennie [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2b 1,5 µg/kg 1 × w tygodniu + rybawiryna 800-1200 mg 1 × dziennie [12 lub 36 tygodni***]</p>

RÓWNOLEGŁE GRUPY INTERWENCJI:

ILLUMINATE (Sherman 2011)	2 [^]	<p><u>T12PR24:</u> telaprewir 750 mg co 8 godzin (Vertex Pharmaceuticals) + peg-IFN α-2a (40 kD) 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2a (40 kD) 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]</p>	<p><u>T12PR48:</u> telaprewir 750 mg co 8 godzin (Vertex Pharmaceuticals) + peg-IFN α-2a (40 kD) 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2a (40 kD) 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [36 tygodni]</p>
		<p><u>T12P_{2b}R24:</u> telaprewir 750 mg co 8 godzin (MP-424; Mitsubishi Tanabe Pharma) + peg-IFN α-2b 1,5 µg/kg 1 × w tygodniu (PegIntron, MSD) + rybawiryna 600 lub 800 lub 1000 mg 1 × dziennie* (Rebetol, MSD) [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2b 1,5 µg/kg 1 × w tygodniu (PegIntron, MSD) + rybawiryna 600 lub 800 lub 1000 mg 1 × dziennie* (Rebetol, MSD) [12 tygodni]</p>	<p><u>P_{2b}R48:</u> peg-IFN α-2b 1,5 µg/kg 1 × w tygodniu (PegIntron, MSD) + rybawiryna 600 lub 800 lub 1000 mg 1 × dziennie* (Rebetol, MSD) [48 tygodni]</p>
KUMADA 2011	2	<p><u>T12PR12:</u> telaprewir 750 mg co 8 godzin (VX-950, Vertex Pharmaceuticals) + peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]</p>	<p><u>Pbo12PR48:</u> placebo + peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [36 tygodni]</p>
		<p><u>T12PR24:</u> telaprewir 750 mg co 8 godzin (VX-950, Vertex Pharmaceuticals) + peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche)</p>	
PROVE1 (McHutchison 2009)	4	<p><u>T12PR24:</u> telaprewir 750 mg co 8 godzin (VX-950, Vertex Pharmaceuticals) + peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]</p> <p>↓</p> <p>peg-IFN α-2a 180 µg 1 × w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 × dziennie* (Copegus, Roche)</p>	

Badanie	Liczba grup	Interwencja	Komparator
		[12 tygodni]	
		<u>T12PR48:</u> telaprewir 750 mg co 8 godzin (VX-950, Vertex Pharmaceuticals) + peg-IFN α -2a 180 μ g 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]	
		↓	
		peg-IFN α -2a 180 μ g 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [36 tygodni]	
		<u>T12PR12:</u> telaprewir 750 mg co 8 godzin (VX-950, Vertex Pharmaceuticals) + peg-IFN α -2a 180 μ g 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]	
		<u>T12PR24:</u> telaprewir 750 mg co 8 godzin (VX-950, Vertex Pharmaceuticals) + peg-IFN α -2a 180 μ g 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]	
		↓	
		peg-IFN α -2a 180 μ g 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]	
		<u>T12P12:</u> telaprewir 750 mg co 8 godzin (VX-950, Vertex Pharmaceuticals) + peg-IFN α -2a 180 μ g 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) [12 tygodni]	
<i>PROVE2</i> (Hézode 2009)	4		<u>Pbo12PR48:</u> placebo + peg-IFN α -2a 180 μ g 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [12 tygodni]
			↓
			peg-IFN α -2a 180 μ g 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche) [36 tygodni]

* dawka zależna od masy ciała chorego;

** pacjenci z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w 4. i 12. tygodniu badania otrzymywali skojarzenie peg-IFN α -2a i rybawiryny do 24. tygodnia badania, natomiast chorzy z wykrywalnym stężeniem RNA HCV w 4. lub 12. tygodniu badania otrzymywali ten schemat leczenia do 48. tygodnia badania;

*** w badaniu C208 pacjenci z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV między 4. a 20. tygodniem badania otrzymywali skojarzenie peg-IFN α -2a i rybawiryny do 24. tygodnia badania, natomiast chorzy z wykrywalnym stężeniem RNA HCV między 4. a 20. tygodniem badania otrzymywali ten schemat leczenia do 48. tygodnia badania;

^ nie uwzględniono grupy chorych bez eRVR w 4. i 12. tygodniu badania, których w 20. tygodniu próby nie poddano procesowi randomizacji;

↓ kolejny okres leczenia.

W badaniu *ADVANCE* przedstawiono informacje określające dodatkową terapię oraz modyfikacje leczenia z uwagi na występujące działania niepożądane. W badaniu podano, że w trakcie próby zabronione było stosowanie preparatów stymulujących erytropoezę oraz redukcję dawki telaprewiru, a także, że w momencie zakończenia leczenia rybawiryną z powodu niedokrwistości, wymagane

było również zakończenie terapii telaprewirem (lub placebo). Z kolei w przypadku stwierdzenia postępującej wysypki 2. stopnia ciężkości lub jakiegokolwiek wysypki 3. stopnia ciężkości pacjentom przedstawano podawać telaprewir (lub placebo), przy jednoczesnej kontynuacji terapii peg-IFN i rybawiryną, z której wstrzymywano rybawirynę lub kończono ją całkowicie, gdy następowało dalsze pogorszenie wysypki. Z kolei w badaniu *Kumada 2011* podano, że dawkę rybawiryny zmniejszono o 200 mg u chorych przyjmujących dawkę 600 lub 800 mg dziennie i o 400 mg u pacjentów leczonych dawką 1000 mg dziennie w przypadku stwierdzenia spadku stężenia hemoglobiny poniżej 12 g/dl. Ponadto zredukowano ją o dodatkowe 200 mg dla stężenia hemoglobiny < 10 g/dl. Dawka rybawiryny była również zmniejszana o 200 mg u chorych ze stężeniem hemoglobiny na początku badania poniżej 13 g/dl lub u tych, u których nastąpił spadek tej wartości o 1g/dl i wynosił mniej niż 13 g/dl. W grupie najlepszej dostępnej opieki modyfikacja dawkowania rybawiryny następowała zgodnie z założeniami tego schematu leczenia. Z kolei dawkowanie peg-IFN α -2b było zmniejszane o połowę, gdy liczba leukocytów obniżyła się do < 1500/mm³, neutrofilów do < 750/mm³ lub płytek krwi do < 8 × 10⁴/mm³. Całkowite zakończenie leczenia peg-IFN α -2b następowało w momencie obniżenia tych wartości odpowiednio poniżej 1000/mm³, 500/mm³ i 5 × 10⁴/mm³. Podawanie wszystkich leków było przerywane, gdy stężenie hemoglobiny było mniejsze niż 8,5 g/dl – u chorych, u których po 2 tygodniach przerwy nastąpił wzrost stężenia hemoglobiny ponad tę wartość wznowiano terapię w postaci peg-IFN α -2b i rybawiryny. Podobnie jak w badaniu *ADVANCE*, w próbie *Kumada 2011* zabroniona była redukcja dawki telaprewiru.

W żadnym z badań nie podano procentowych wartości *compliance*, jedynie w próbie *PROVE2* autorzy przedstawili informację, że 3 pacjentów (ok. 1%) zakończyło przedwcześnie leczenie z powodu nie stosowania się do zaleceń lekarskich.

2.6.3.1 Porównanie schematów leczenia telaprewiru w analizowanych badaniach klinicznych z dawkowaniem zarejestrowanym

Analizowane badania prezentowały różne schematy leczenia, które w mniejszym lub większym stopniu były zgodne z dawkowaniem zalecanym w charakterystyce produktu leczniczego oraz uzgodnionym programie lekowym. Prezentowane badania kliniczne przeprowadzone zostały przed rejestracją leku, stosowano w nich różne eksperymentalne schematy, na podstawie czego ostatecznie ustalono schemat zalecany. Spowodowało to, że w żadnym badaniu dla obu inhibitorów proteaz wirusowych nie przedstawiono wyników dla w pełni zgodnego schematu dla wszystkich podgrup pacjentów. Najbardziej zgodny z zalecanym schemat stosowano w badaniu *ADVANCE* w grupie T12PR24/48, w której w zależności od odpowiedzi na leczenie stosowano schemat 24- lub 48-tygodniowy (terapia zależna od odpowiedzi, RGT, z ang. *response-guided therapy*). Przez pierwsze 12 tygodni wszystkim cho-

rym podawano telaprewir, peg-IFN α -2a i rybawirynę, a następnie pacjentom z niewykrywalnym RNA HCV w 4. i 12. tygodniu podawano peg-IFN α -2a i rybawirynę do 24. tygodnia, a chorym z RNA HCV wykrywalnym w którymkolwiek z tych punktów czasowych terapię dwulekową kontynuowano do 48. tygodnia (szczegóły w tabeli poniżej). Schemat ten jest zgodny z zalecanym przez ChPL Incivo, ale tylko w przypadku chorych bez marskości wątroby, a w badaniu taką terapię podawano wszystkim pacjentom z danej grupy, bez względu na zaawansowanie zwłóknienia wątroby. Należy jednak zaznaczyć, że autorzy badania przedstawili również wyniki SVR u chorych z różnymi stopniami zwłóknienia wątroby, więc można wyróżnić podgrupę chorych bez marskości wątroby – i uznano, że wyniki dla tej podgrupy będą całkowicie zgodne z zalecanym schematem z ChPL. Ponadto należy zaznaczyć, że w grupie T12PR24/48 z badania *ADVANCE* chorzy z marskością wątroby stanowili jedynie 6% wszystkich pacjentów, więc nawet wyniki przedstawione dla całej grupy można uznać za zgodne z ChPL.

Tabela 32. Porównanie schematów leczenia stosowanych w analizowanych badaniach, z postępowaniem zalecanym w charakterystyce produktu leczniczego Incivo.

Źródło zaleceń	Chorzy	Zalecany schemat leczenia	
ChPL Incivo	wcześniej nieleczeni	12 tygodni terapii telaprewirem, peg-IFN α i rybawiryną, a następnie – T12PR24 : u chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 4. i 12. tygodniu podawanie, peg-IFN α i rybawiryny do 24. tygodnia – T12PR48 : u chorych z wykrywalnym z RNA HCV w 4. lub 12. tygodniu podawanie, peg-IFN α i rybawiryny do 48. tygodnia	
	z marskością wątroby	T12PR48 : 12 tygodni terapii telaprewirem, peg-IFN α i rybawiryną, a następnie kontynuacja peg-IFN α i rybawiryny do 48. tygodnia	
Badanie	Grupa	Schemat leczenia zastosowany w grupie	Zgodność z zalecanym schematem leczenia
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	12 tygodni terapii telaprewirem, peg-IFN α -2a i rybawiryną, a następnie u chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 4. i 12. tygodniu podawanie, peg-IFN α -2a i rybawiryny do 24. tygodnia, a u chorych z RNA HCV wykrywalnym w 4. lub 12. tygodniu kontynuacja terapii dwulekowej do 48. tygodnia; taki schemat leczenia stosowano u wszystkich chorych w danej grupie, bez względu na stan wątroby (obecna marskość lub jej brak)	taki schemat leczenia jest zgodny z zaleceniami ChPL u chorych wcześniej nieleczonych, ale bez marskości wątroby; w badaniu dostępne są dane dla oceny SVR w takiej podgrupie schemat byłby również właściwy dla chorych z tej grupy w przypadku obecności marskości i kontynuacji leczenia do 48. tygodnia, jednak brak danych dla takiej grupy w badaniu

W pozostałych badaniach obecne były grupy, które również byłyby zgodne z zaleceniami ChPL Incivo, ale tylko w określonych podgrupach chorych. Schemat terapii stosowany w grupie T12PR24 obecnej w badaniach *PROVE1*, *PROVE2* i *Kumada 2011* byłby właściwy, ale tylko u pacjentów bez marskości wątroby, u których w 4. i 12. tygodniu terapii RNA HCV byłoby niewykrywalne, natomiast schemat zastosowany w grupie T12 PR48 z badania *PROVE1* byłby prawidłowy dla chorych z marskością oraz

dla chorych z wykrywalnym RNA HCV w 4. lub 12. tygodniu leczenia. Jednak w badaniach tych nie przedstawiono wyników dla takich podgrup chorych.

2.6.4 Skuteczność kliniczna – badania RCT

Ocenę skuteczności klinicznej telaprewiru u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C), którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia, wykonano w oparciu o trzy badania II fazy (*PROVE1*, *PROVE2* oraz *C208*), a także trzy badania kliniczne fazy III (*ADVANCE*, *ILLUMINATE* oraz *Kumada 2011*). Wszystkie były wieloośrodkowymi, randomizowanymi próbami klinicznymi i oceniały skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania telaprewiru w skojarzeniu z pegylowanym interferonem α (peg-IFN α) oraz rybawiryną. Analizę oparto na danych uzyskanych z publikacji opisujących te badania, a w przypadku prób *ADVANCE* oraz *PROVE2* wykorzystano również dodatkowe suplementy udostępnione przez autorów na stronach wydawcy.

W czterech analizowanych badaniach (*PROVE1* i *PROVE2* oraz *ADVANCE* i *Kumada 2011*) zastosowano grupę kontrolną, w której chorzy otrzymywali peg-IFN α oraz rybawirynę bez telaprewiru, względem której porównywano różne schematy leczenia skojarzonego z telaprewirem. Pozostałe dwa badania odbiegały nieco od tego schematu – w przypadku próby *ILLUMINATE* porównywano grupę kończącą leczenie po 24 tygodniach z grupą kontynuującą leczenie do 48 tygodni, przy czym randomizację wykonano w 20. tygodniu leczenia (do grupy kończącej leczenie w 24. tygodniu, bądź kontynuującej leczenie do 48. tygodnia, w przeciwieństwie do pozostałych badań, gdzie chorych przydzielano do poszczególnych grup przed rozpoczęciem terapii). W drugim badaniu, *C208*, chorzy otrzymali 4 równoległe schematy leczenia różniące się dawkowaniem telaprewiru (co 8 lub 12 godzin) oraz rodzajem skojarzonego peg- interferonu (peg-IFN α -2a lub 2b), jednak badanie nie miało na celu oceny statystycznej różnic pomiędzy nimi, więc nie wydzielono konkretnej grupy kontrolnej. W niniejszej analizie wykonano jednak porównanie pomiędzy grupami otrzymującymi telaprewir z różną częstością, oraz pomiędzy grupami gdzie zastosowano różne rodzaje pegylowanego interferonu, ponadto wykonano również analizę dla połączonych grup o różnych częstościach dawkowania telaprewiru, co pozwoliło na ocenę różnic pomiędzy schematami opartymi na różnym rodzaju peg-interferonu w większej populacji.

Ocenę efektywności zastosowanej terapii w analizowanych badaniach oparto na analizie stężenia RNA HCV we krwi chorego, wyróżniając kilka punktów końcowych na podstawie wyników tego pomiaru. Główną miarą efektywności był odsetek chorych uzyskujących tzw. trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR, z ang. *sustained virologic response*), oceniano również odsetek chorych, u których nie wykryto wirusowego RNA (stężenie poniżej określonego progu) w poszczególnych punktach czaso-

wych badania, przy czym brak wykrywalnego stężenia RNA HCV w 4. tygodniu leczenia określano jako szybką odpowiedź wirusową (RVR, z ang. *rapid virologic response*), natomiast brak wykrycia RNA HCV zarówno w 4., jak i 12. tygodniu określano jako poszerzoną szybką odpowiedź wirusologiczną (eRVR, z ang. *extended rapid virologic response*). Oceniano również częstość nawrotów wirerii (z ang. *relapse*), przełomu wirusologicznego (z ang. *breakthrough*) lub niepowodzenia leczenia (z ang. *treatment failure*). Szczegółowe definicje poszczególnych punktów końcowych uwzględnionych w opisywanych badaniach przedstawiono poniżej, przy analizie wyników dla każdego z nich.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Incivo (*ChPL Incivo 2012*), terapia z wykorzystaniem tego leku powinna być modyfikowana w zależności od odpowiedzi chorych na leczenie. Lek podaje się standardowo przez 12 tygodni w dawce 750 mg co 8 godzin w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną, następnie powinien zostać wycofany, a terapia kontynuowana rybawiryną oraz peg-IFN α . Chorzy, u których nie stwierdzono wykrywalnego stężenia wirusowego RNA w 4. oraz 12. tygodniu leczenia powinni kontynuować terapię rybawiryną i peg-IFN α do 24. tygodnia, natomiast ci, u których w 4. bądź 12. tygodniu wykryto RNA HCV – do 48. tygodnia. W przypadku chorych z marskością wątroby, bez względu na odpowiedź w 4. oraz 12. tygodniu terapii, leczenie rybawiryną i peg-IFN α powinno być kontynuowane do 48. tygodnia. Podejście zbliżone do tych zaleceń zastosowano tylko w badaniach *ADVANCE* oraz *C208*. Z kolei w próbie *ILLUMINATE* zastosowano również schemat leczenia zbliżony do tego prezentowanego w charakterystyce produktu leczniczego, lecz z powodu randomizacji przeprowadzonej w 20. tygodniu badania część chorych, którzy powinni zakończyć leczenie po 24. tygodniach (chorzy z eRVR, brak wykrywalnego RNA HCV w 4. oraz 12. tygodniu leczenia), kontynuowała terapię rybawiryną i peg-IFN α do 48. tygodnia. W pozostałych badaniach (*PROVE1* oraz *PROVE2*) chorych przydzielono do grup z określonym czasem leczenia, który nie zmienił się w trakcie badania – w każdej chorzy otrzymywali 12 tygodni terapii standardowej z telaprewirem (terapia trójlekowa), po czym albo przerywano to leczenie (grupa T12PR12) lub kontynuowano rybawiryną i peg-IFN α do 24. lub 48. tygodnia (T12PR24 oraz T12PR48). W przypadku próby *PROVE2* obecna była również grupa, w której nie zastosowano rybawiryny (T12P12). W przypadku badania *Kumada 2011* obecne były dwie grupy – w jednej podawano telaprewir wraz z pegylowanym interferonem α -2b oraz rybawiryną przez 12 tygodni, a następnie kontynuowano leczenie samą rybawiryną oraz pegylowanym interferonem α -2b przez kolejne 12 tygodni (grupa T12P2bR24); druga grupa stanowiła kontrolę i stosowano w niej standardową opiekę medyczną, w ramach której podawano rybawirynę oraz pegylowanym interferonem α -2b przez 48 tygodni (grupa P2bR48). Szczegółową analizę zgodności poszczególnych schematów leczenia z zalecanymi przez ChPL przedstawiono w rozdziale 2.6.3.1, jednak zaznaczyć należy, że za najbardziej odpowiadającą zalecanemu schematowi leczenia dla populacji ogólnej uznano grupę T12PR24/48 badania *ADVANCE*. Wyniki oce-

ny skuteczności w grupach/podgrupach najbardziej odpowiadających zalecanym schematom leczenia wyróżniono za pomocą podkreślenia.

W miarę możliwości wykonywano metaanalizy danych dla zgodnych grup badań *PROVE1* oraz *PROVE2* – w ramach analizy wrażliwości przedstawiono również metaanalizy uwzględniające te dwa badania oraz próbę *Kumada 2011*, gdzie zastosowano peg-interferon α -2b. W przypadku istotnych punktów końcowych (SVR, RVR, odsetek chorych z przełomem choroby) wyniki tych metaanaliz przedstawiono na jednym wykresie wraz z wynikami z badania *ADVANCE* (dla grupy ze schematem leczenia w oparciu o odpowiedź na terapię, który był zgodny z charakterystyką produktu leczniczego) oraz wynikami badania *PROVE1* dla grupy leczonej do 48 tygodni (T12PR48), celem zobrazowania różnic bądź podobieństw wyników metaanaliz i przedłużonego leczenia wobec terapii najbardziej zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego.

Odnalezione badania pozwoliły na przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej telaprewiru podawanego wraz ze standardową terapią w porównaniu do standardowej terapii (badania *ADVANCE*, *Kumada 2011*, *PROVE1* oraz *PROVE2*), a także na porównanie dwóch schematów telaprewiru różniących się czasem leczenia bądź rodzajem zastosowanego peg-interferonu (badania *ILLUMINATE* oraz *C208*).

2.6.4.1 Telaprewir vs standardowa terapia

2.6.4.1.1 Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)

Punkt końcowy, jakim był odsetek chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną, czyli brak wykrywalnego stężenia RNA HCV po 24 tygodniach od podania ostatniej dawki leków stosowanych w poszczególnych schematach leczenia, przedstawiono w czterech badaniach, *PROVE1*, *PROVE2*, *ADVANCE* oraz *Kumada 2011*. W badaniach tych SVR oceniano w kontekście porównania schematów z telaprewirem z grupą kontrolną, gdzie lek ten nie był podawany.

Tabela 33. Odsetek chorych z SVR; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE1*, *PROVE2*, *ADVANCE* oraz *Kumada 2011*.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>PROVE1</i>	T12PR24	48/79 (61%)			1,47 (1,07; 2,05)*; p = 0,02 NNT = 6 (3; 28)*
	T12PR48	53/79 (67%)	Pbo12PR48	31/75 (41%)	1,62 (1,20; 2,24)*; p = 0,002 NNT = 4 (3; 10)*
	T12PR12	6/17 (35%)			0,85 (0,40; 1,56); NS*

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
PROVE2	T12PR24	56/81 (69%)			1,49 (1,14; 1,99)*; p = 0,004 NNT = 5 (3; 14)*
	T12PR12	49/82 (60%)	Pbo12PR48	38/82 (46%)	1,29 (0,97; 1,74)*; p = 0,12
	T12P12	28/78 (36%)			0,77 (0,53; 1,12)*; p = 0,20
ADVANCE	T12PR24/48	271/363 (75%)			1,71 (1,50; 1,95)*; p < 0,001 NNT = 4 (3; 5)*
	T8Pbo4PR24/48	250/364 (69%)	Pbo12PR48	158/361 (44%)	1,57 (1,37; 1,80)*; p < 0,001 NNT = 5 (4; 6)*
Kumada 2011	T12P2bR24	92/126 (73,0%)	P2bR48	31/63 (49,2%)	1,48 (1,16; 1,99)*; p = 0,002 NNT = 5 (3; 11)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

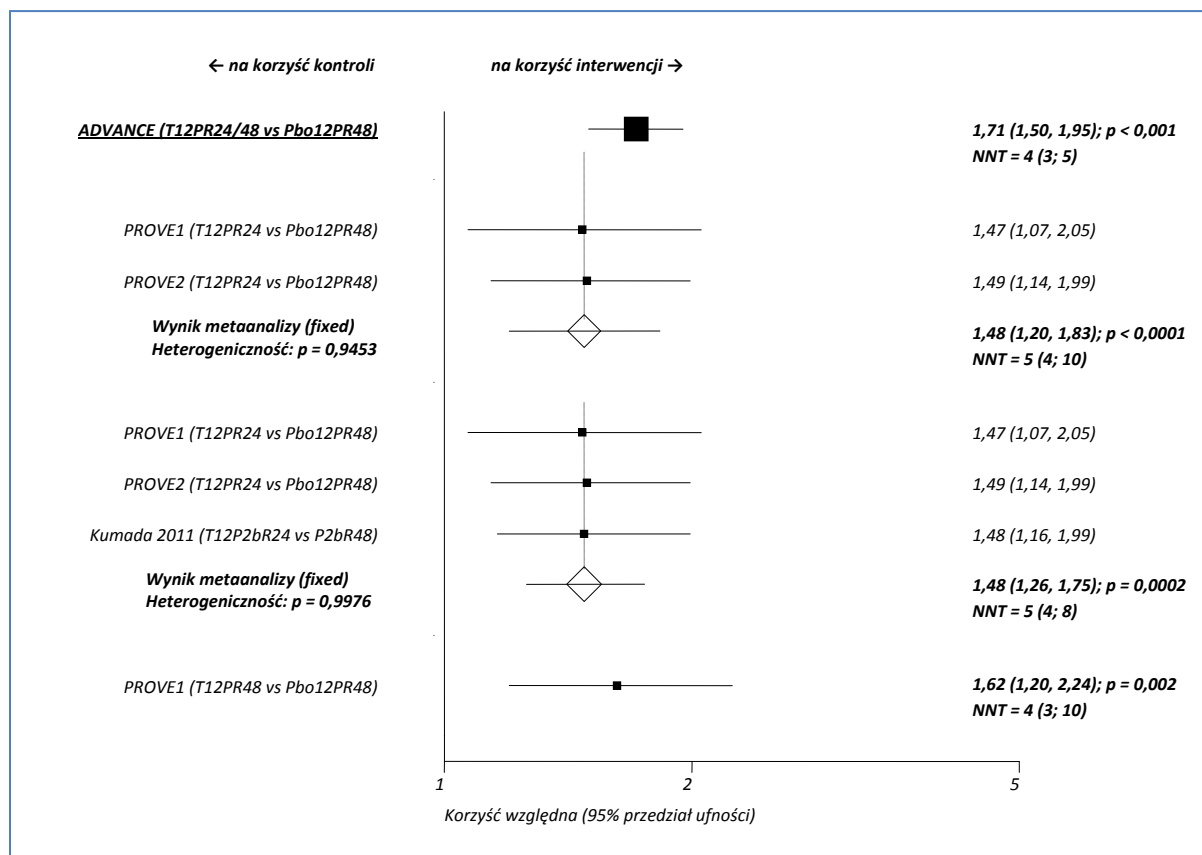
Grupa T12PR24/48 (badanie ADVANCE) była najbardziej zgodna z zalecanym schematem leczenia telaprewirem, i w grupie tej chorzy znamienne częściej uzyskiwali SVR w porównaniu do kontroli gdzie stosowano standardową terapią dwulekową – 75% vs 44%, różnice te świadczyły o 1,71 razy większym prawdopodobieństwie uzyskania SVR w przypadku zastosowania trójlekowej terapii w schemacie RGT: RB = 1,71 (95% CI: 1,50; 1,95), wynik był znamieny statystycznie (p < 0,001). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 4 (95% CI: 3; 5), należy więc leczyć 4 chorych trójlekowym schematem zawierającym telaprewir (strategia RGT), zamiast standardową terapią dwulekową, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek SVR. Wyniki uzyskane w grupie, gdzie telaprewir podawano jedynie przez 8 tygodni, były podobne – znamienne wyższy (p = 0,002) odsetek chorych uzyskiwał SVR, w porównaniu do grupy kontrolnej (69% vs 44%). W badaniu ADVANCE zaznaczono dodatkowo, że różnica w częstości występowania SVR pomiędzy grupami T12PR24/48 oraz Pbo12PR48 wyniosła 31 punktów procentowych (95% CI: 24; 38), natomiast pomiędzy grupami T8Pbo4PR24/48 oraz Pbo12PR48 – 25 punktów procentowych (95% CI: 18; 32).

W pozostałych badaniach, w porównaniu do grup bez telaprewiru (standardowa terapia dwulekowa), schematy leczenia zawierające ten lek okazały się bardziej skuteczne, zwiększając istotnie częstość występowania SVR w większości analizowanych porównań – świadczył o tym znamieny wynik obliczenia korzyści względnej uzyskania tego punktu końcowego w grupie interwencji wobec kontroli. Brak istotnych wyników obserwowano jedynie w przypadku tych schematów leczenia, gdzie skrócono okres leczenia rybawiryną w ramach terapii trójlekowej, bądź pominięto ten lek (jedna z grup badania PROVE2).

Różnica pomiędzy analizowanymi grupami badania *Kumada 2011* (dopasowana względem płci oraz wieku) wyniosła 23,8 punktów procentowych (95% CI: 9,4; 38,2) i była znamienna statystycznie ($p = 0,0012$). W badaniu *PROVE1* zaznaczono ponadto, że nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami T12PR24 oraz T12PR48 ($p = 0,51$). W przypadku próby *PROVE2* autorzy przedstawili również przedziały ufności (95% CI) dla różnicy w częstości występowania SVR w grupie kontrolnej oraz grupach otrzymujących telaprewir, które wyniosły: od 0,08 do 0,38 punktów procentowych dla grupy T12PR24, od -0,02 do 0,29 dla grupy T12PR12, od -0,26 do 0,049 dla grupy T12P12 oraz od -0,12 do 0,15 punktów procentowych dla połączonych grup T12PR12 oraz T12P12. W badaniu tym zaznaczono również, że różnice pomiędzy grupami T12PR12 i T12P12 były znamienne statystycznie ($p = 0,003$).

Na wykresie poniżej zestawiono wyniki badania *ADVANCE* dla porównania grupy najbardziej zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego, a także wyniki metaanaliz danych z badań *PROVE1* oraz *PROVE2*. Dla porównania, przedstawiono również wynik metaanalizy tych badań oraz próby *Kumada 2011*, w której zastosowano pegylowany interferon α -2b, a także wynik z badania *PROVE1* dla grupy otrzymującej telaprewir wraz z rybawiryną oraz peg-interferonem przez 12 tygodni, a następnie kontynuującej leczenie bez telaprewiru przez dłuższy okres 36 tygodni (łącznie 48 tygodni terapii).

Wykres 14. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, PROVE1, PROVE2 oraz Kumada 2011.



Wynik metaanalizy badań PROVE1 oraz PROVE2 był zbliżony do tego obserwowanego w przypadku badania ADVANCE – prawdopodobieństwo wystąpienia SVR było znamienne wyższe w przypadku grupy otrzymującej schemat leczenia oparty na telaprewirze w odniesieniu do terapii standardowej: RB = 1,48 (95% CI: 1,20; 1,83) i wynik ten był istotny statystycznie ($p < 0,0001$). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 5 (95% CI: 4; 10) co oznacza, że lecząc 5 chorych schematem z telaprewirem zamiast standardowej terapii dwulekowej zyskamy jeden dodatkowy przypadek wystąpienia SVR. Uwzględnienie wyników badania Kumada 2011 nie zmieniło tego wnioskowania, a rezultat metaanalizy był bardzo zbliżony: RB = 1,48 (95% CI: 1,26; 1,75), $p = 0,002$, NNT = 5 (95% CI: 4; 8). Obie metaanalizy wykonano w oparciu o model efektów stałych z uwagi na nieistotną heterogeniczność analizowanych danych (odpowiednio $p = 0,9453$ oraz $p = 0,9976$).

2.6.4.1.1.1 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wybranych czynników – badanie ADVANCE

Autorzy badania ADVANCE przedstawili również dokładną analizę SVR w zależności od wybranych czynników charakteryzujących ocenianą populację chorych. Wyniki dla tych analiz w poszczególnych podgrupach przedstawiono w poniższej tabeli, a także na wykresach zamieszczonych pod nią. W przypadku oceny SVR w podgrupach wyróżnionych ze względu na genotyp IL28B wykorzystano

dane z doniesienia konferencyjnego *Jacobson 2011a*. Podobne informacje przedstawiono również w próbie *PROVE1*, jednak w badaniu tym podano jedynie, że w niewielkiej podgrupie chorych rasy czarnej (27 chorych) częstość występowania SVR wyniosła 44% (8/18) w grupach otrzymujących schemat leczenia oparty na telaprewirze (RB = 4 [95% CI: 0,87; 23,39], oraz 11% (1/9 chorych) w grupie Pbo12PR48, wynik nieistotny, schemat z telaprewirem vs kontrola).

W poniższej tabeli zestawiono odsetek chorych uzyskujących SVR w obrębie wybranych podgrup, istotne statystycznie różnice wobec grupy kontrolnej w prawdopodobieństwie uzyskania SVR przedstawiono za pomocą pogrubionej czcionki.

Tabela 34. Odsetek chorych z SVR wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie ADVANCE.

Charakterystyka wyjściowa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 4. i 12. tygodniu	T12PR24/48	189/212 (89%)	Pbo12PR48	28/29 (97%)	0,92 (0,86; 1,08); NS*
	T8Pbo4PR24/48	171/207 (83%)			0,86 (0,79; 1,00); NS*
Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 4. lub 12. tygodniu	T12PR24/48	82/151 (54%)	Pbo12PR48	130/332 (39%)	1,39 (1,13; 1,69); NNT = 7 (5; 18)*
	T8Pbo4PR24/48	79/157 (50%)			1,29 (1,04; 1,57); NNT = 9 (5; 58)*
Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 4. tygodniu	T12PR24/48	206/246 (84%)	Pbo12PR48	32/34 (94%)	0,89 (0,82; 1,04); NS*
	T8Pbo4PR24/48	188/242 (78%)			0,83 (0,75; 0,97); NNH = 7 (5; 40)*
Wykrywalne RNA HCV w 4. tygodniu	T12PR24/48	65/117 (56%)	Pbo12PR48	126/327 (39%)	1,44 (1,16; 1,77); NNT = 6 (4; 16)*
	T8Pbo4PR24/48	62/122 (51%)			1,32 (1,05; 1,64); NNT = 9 (5; 51)*
Mężczyźni	T12PR24/48	159/214 (74%)	Pbo12PR48	94/211 (45%)	1,67 (1,41; 1,99); NNT = 4 (3; 5)*
	T8Pbo4PR24/48	147/211 (70%)			1,56 (1,32; 1,87); NNT = 4 (3; 7)*
Kobiety	T12PR24/48	112/149 (75%)	Pbo12PR48	64/150 (43%)	1,76 (1,44; 2,18); NNT = 4 (3; 5)
	T8Pbo4PR24/48	103/153 (67%)			1,58 (1,28; 1,97); NNT = 5 (3; 8)*

Charakterystyka wyjściowa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Wiek ≤ 45 lat	T12PR24/48	118/142 (83%)	Pbo12PR48	74/143 (52%)	1,61 (1,36; 1,93); NNT = 4 (3; 5)*
	T8Pbo4PR24/48	102/139 (73%)			1,42 (1,18; 1,72); NNT = 5 (4; 10)*
Wiek > 45 do ≤ 65 lat	T12PR24/48	150/214 (70%)	Pbo12PR48	82/216 (38%)	1,85 (1,53; 2,25); NNT = 4 (3; 5)*
	T8Pbo4PR24/48	145/222 (65%)			1,72 (1,42; 2,10); NNT = 4 (3; 6)*
Rasa biała	T12PR24/48	244/325 (75%)	Pbo12PR48	147/318 (46%)	1,62 (1,42; 1,86); NNT = 4 (3; 5)*
	T8Pbo4PR24/48	220/315 (70%)			1,51 (1,32; 1,74); NNT = 5 (4; 7)*
Rasa czarna	T12PR24/48	16/26 (62%)	Pbo12PR48	7/28 (25%)	2,46 (1,27; 5,11); NNT = 3 (2; 10)*
	T8Pbo4PR24/48	23/40 (58%)			2,30 (1,22; 4,73); NNT = 4 (2; 12)*
Latynosi	T12PR24/48	26/35 (74%)	Pbo12PR48	15/38 (39%)	1,88 (1,24; 3,00); NNT = 3 (2; 9)*
	T8Pbo4PR24/48	29/44 (66%)			1,67 (1,09; 2,68); NNT = 4 (3; 22)*
Osoby nie będące Latynosami	T12PR24/48	245/328 (75%)	Pbo12PR48	143/323 (44%)	1,69 (1,48; 1,94); NNT = 4 (3; 5)*
	T8Pbo4PR24/48	221/320 (69%)			1,56 (1,36; 1,80); NNT = 5 (4; 6)*
Genotyp HCV 1a	T12PR24/48	152/213 (71%)	Pbo12PR48	85/208 (41%)	1,75 (1,46; 2,11); NNT = 4 (3; 5)*
	T8Pbo4PR24/48	138/210 (66%)			1,61 (1,33; 1,95); NNT = 5 (3; 7)*
Genotyp HCV 1b	T12PR24/48	118/149 (79%)	Pbo12PR48	73/151 (48%)	1,64 (1,37; 1,99); NNT = 4 (3; 5)*
	T8Pbo4PR24/48	111/151 (74%)			1,52 (1,26; 1,85); NNT = 4 (3; 8)*
Wyjściowe stężenie HCV <	T12PR24/48	64/82 (78%)	Pbo12PR48	57/82 (70%)	1,12 (0,93; 1,36); NS*

Charakterystyka wyjściowa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
8 × 10 ⁵ IU/ml	T8Pbo4PR24/48	67/85 (79%)			1,13 (0,95; 1,37); NS*
Wyjściowe stężenie HCV ≥ 8 × 10 ⁵ IU/ml	T12PR24/48	207/281 (74%)	Pbo12PR48	101/279 (36%)	2,03 (1,72; 2,42); NNT = 3 (3; 4)*
	T8Pbo4PR24/48	183/279 (66%)			1,81 (1,52; 2,17); NNT = 4 (3; 5)*
Brak lub minimalne włóknienie	T12PR24/48	109/134 (81%)	Pbo12PR48	67/147 (46%)	1,78 (1,48; 2,19); NNT = 3 (3; 5)*
	T8Pbo4PR24/48	101/128 (79%)			1,73 (1,43; 2,13); NNT = 4 (3; 5)*
Włóknienie wrotne (z ang. <i>portal fibrosis</i>)	T12PR24/48	117/156 (75%)	Pbo12PR48	67/141 (48%)	1,58 (1,31; 1,94); NNT = 4 (3; 7)*
	T8Pbo4PR24/48	104/151 (69%)			1,45 (1,19; 1,79); NNT = 5 (4; 10)*
Włóknienie przęsłowe (z ang. <i>bridging fibrosis</i>)	T12PR24/48	32/52 (62%)	Pbo12PR48	17/52 (33%)	1,88 (1,23; 2,99); NNT = 4 (3; 11)*
	T8Pbo4PR24/48	34/59 (58%)			1,76 (1,15; 2,80); NNT = 5 (3; 16)*
Marskość wątroby	T12PR24/48	13/21 (62%)	Pbo12PR48	7/21 (33%)	1,86 (0,97; 3,83); NS*
	T8Pbo4PR24/48	11/26 (42%)			1,30 (0,62; 2,74); NS*
BMI < 25 (normalna wartość)	T12PR24/48	129/155 (83%)	Pbo12PR48	57/130 (44%)	1,90 (1,56; 2,36); NNT = 3 (3; 4)*
	T8Pbo4PR24/48	104/145 (72%)			1,64 (1,32; 2,06); NNT = 4 (3; 7)*
BMI ≥ 25 do < 30 (nadwaga)	T12PR24/48	87/129 (67%)	Pbo12PR48	65/144 (45%)	1,49 (1,21; 1,86); NNT = 5 (3; 10)*
	T8Pbo4PR24/48	92/131 (70%)			1,56 (1,26; 1,93); NNT = 4 (3; 8)*
BMI ≥ 30 (otyłość)	T12PR24/48	55/77 (71%)	Pbo12PR48	36/87 (41%)	1,73 (1,31; 2,33); NNT = 4 (3; 7)*
	T8Pbo4PR24/48	53/86 (62%)			1,49 (1,11; 2,03); NNT = 5 (3; 19)*
Cukrzyca w	T12PR24/48	15/21 (71%)	Pbo12PR48	6/21 (29%)	2,50 (1,29; 5,37);

Charakterystyka wyjściowa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
wywiadzie					NNT = 3 (2; 9)*
	T8Pbo4PR24/48	11/23 (48%)			1,67 (0,78; 3,79); NS*
	T12PR24/48	256/342 (75%)			1,67 (1,47; 1,92); NNT = 4 (3; 5)*
Brak cukrzycy			Pbo12PR48	152/340 (45%)	
	T8Pbo4PR24/48	239/341 (70%)			1,57 (1,37; 1,80); NNT = 4 (4; 6)*
	T12PR24/48	156/214 (73%)			1,75 (1,47; 2,11); NNT = 4 (3; 5)*
Region pochodzenia: Ameryka Północna			Pbo12PR48	89/214 (42%)	
	T8Pbo4PR24/48	151/227 (66%)			1,60 (1,34; 1,93); NNT = 5 (3; 7)*
	T12PR24/48	80/104 (77%)			1,66 (1,33; 2,12); NNT = 4 (3; 6)*
Region pochodzenia: Europa			Pbo12PR48	49/106 (46%)	
	T8Pbo4PR24/48	74/100 (74%)			1,60 (1,27; 2,05); NNT = 4 (3; 7)*
	T12PR24/48	35/45 (78%)			1,59 (1,15; 2,33); NNT = 4 (3; 12)*
Region pochodzenia: Inny			Pbo12PR48	20/41 (49%)	
	T8Pbo4PR24/48	25/37 (68%)			1,39 (0,95; 2,07); NS*
	T12PR24/48	45/50 (90%)			1,41 (1,15; 1,81)*; NNT = 4 (3; 10)*
Genotyp IL28B: CC			Pbo12PR48	35/55 (64%)	
	T8Pbo4PR24/48	39/45 (87%)			1,36 (1,09; 1,75)*; NNT = 5 (3; 17)*
	T12PR24/48	48/68 (71%)			2,82 (1,91; 4,30)*; NNT = 3 (2; 4)*
Genotyp IL28B: CT			Pbo12PR48	20/80 (25%)	
	T8Pbo4PR24/48	44/76 (58%)			2,32 (1,54; 3,58)*; NNT = 4 (3; 6)*
	T12PR24/48	16/22 (73%)			3,15 (1,59; 6,82)*; NNT = 3 (2; 5)*
Genotyp IL28B: TT			Pbo12PR48	6/26 (23%)	
	T8Pbo4PR24/48	19/32 (59%)			2,57 (1,29; 5,62)*; NNT = 3 (2; 10)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS - nieistotnie statystycznie.

W większości analizowanych podgrup wynik oceny SVR był zgodny z obserwacjami dla populacji ogólnej – oba schematy leczenia, w których obecny był telaprewir w sposób istotny zwiększały praw-

dopodobieństwo wystąpienia SVR w porównaniu do grupy kontrolnej. W przypadku podgrup chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 4. oraz 12. tygodniu badania (eRVR), pacjentów z wyjściowym stężeniem HCV RNA $< 8 \times 10^5$ IU/l oraz chorych z marskością wątroby, nie zaobserwowano różnic pomiędzy obydwoma grupami telaprewiru a kontrolą. Ponadto, w podgrupie chorych niewykrywalnym RNA HCV w 4. tygodniu badania (RVR) nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy grupą T12PR24/48 a kontrolą, natomiast w podgrupach chorych z cukrzycą w wywiadzie oraz chorych pochodzących z innego regionu niż Ameryka północna lub Europa – istotnych różnic pomiędzy grupą T8Pbo4PR24/48 a grupą kontrolną.

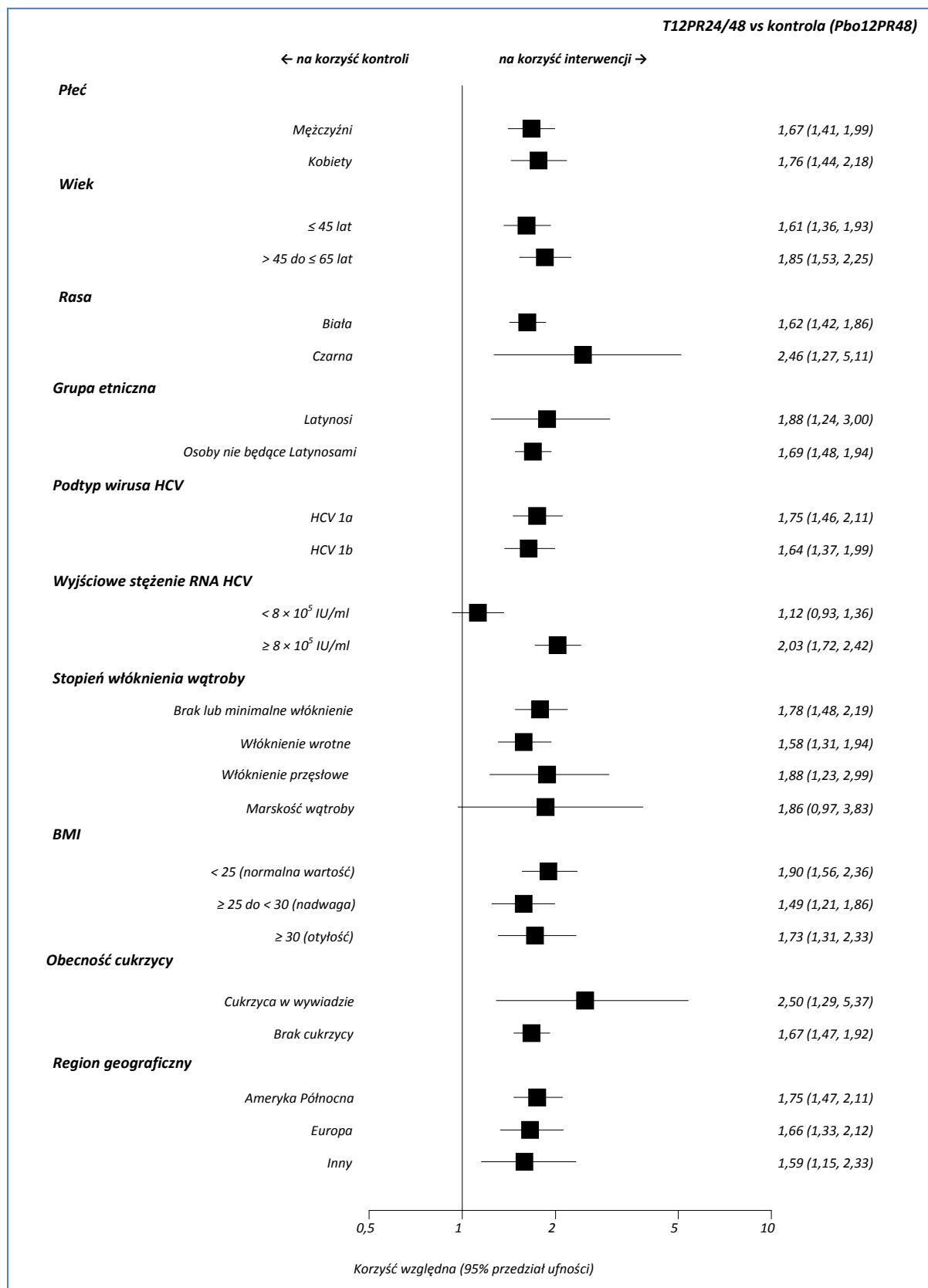
W ramach analizy SVR w określonych podgrupach autorzy badania ADVANCE wyróżnili chorych w poszczególnych stadiach włóknienia wątroby, co umożliwiło ocenę SVR w podgrupie chorych bez masekacji wątroby (połączenie wszystkich stadiów oprócz marskości). Wśród chorych bez masekacji wątroby 258 z 342 (75,4%) z grupy T12PR24/48 uzyskało SVR, podczas gdy w grupie kontrolnej (Pbo12PR48) odsetek ten wynosił 44,4% (151/340). Schemat leczenia T12PR24/48 w tej podgrupie chorych był w pełni zgodny z zalecanym w ChPL Incivo, a wyniki oceny SVR wskazywały na istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania SVR u chorych leczonych takim schematem w porównaniu do kontroli otrzymującej wyłącznie peg-interferon i rybawirynę, RB = 1,70 (95% CI: 1,49; 1,95), NNT = 4 (95% CI: 3; 5).

Oceniając częstość występowania SVR w kontekście niewykrywalnego stężenia RNA HCV w określonym okresie leczenia, w wyniku analizy zaobserwowano, że wystąpienie eRVR sprzyja uzyskaniu SVR bez względu na zastosowaną terapię (schemat trójlekowy RGT z telaprewirem, bądź standardowa terapia dwulekowa), jednak zaznaczyć należy, że w grupie z inhibitorem proteazy wirusowej odsetek chorych uzyskujących ogółem eRVR był znacznie większy niż w grupie kontrolnej, co obniża moc statystyczną takiego oszacowania. Podobnie, niską wiarygodność statystyczną miała ocena SVR w podgrupie chorych uzyskujących, gdzie w grupie kontrolnej liczba chorych była znacznie niższa niż w grupach z telaprewirem. Z kolei u chorych początkowo nie odpowiadających na leczenie (wykrywalna wiremia w 4. tygodniu leczenia), terapia telaprewirem w schemacie trójlekowym zwiększała znamienne prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w porównaniu do grupy kontrolnej.

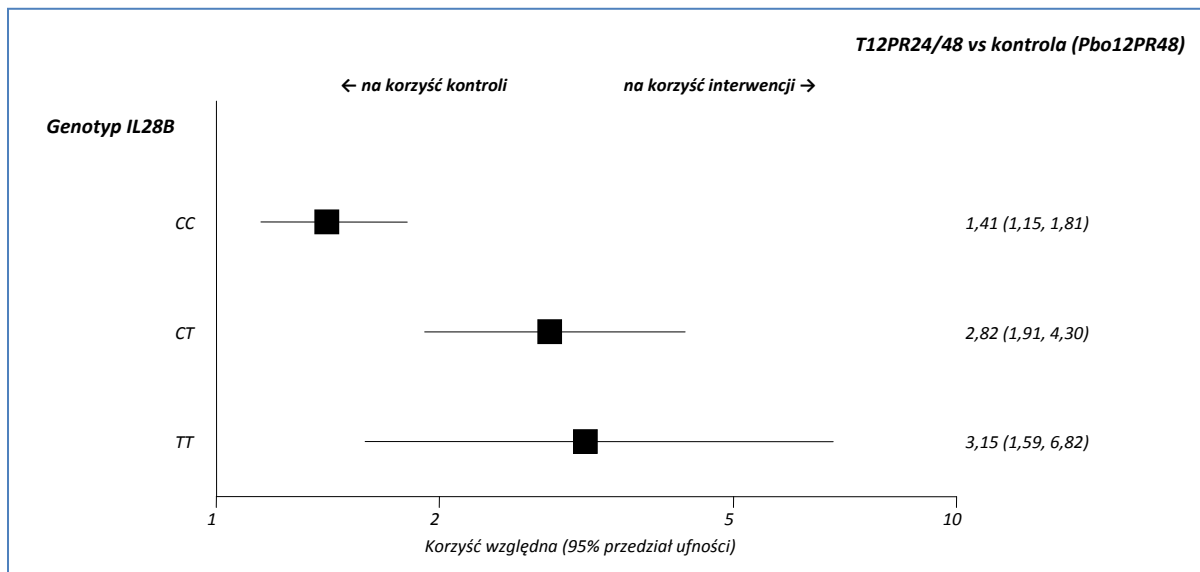
W grupach charakteryzujących się niską wyjściową wiremią ($< 8 \times 10^5$ IU/ml) obserwowano zbliżone prawdopodobieństwo uzyskania SVR u chorych otrzymujących terapię z telaprewirem oraz tych leczonych standardową terapią, jednak w przypadku wysokiej wyjściowej wirerii zastosowanie telaprewiru znacznie zwiększało prawdopodobieństwo uzyskania SVR, a różnice wobec grupy kontrolnej były znamienne statystycznie.

Prawdopodobieństwo uzyskania SVR w zależności od wyróżnionych podgrup chorych zobrazowano również na wykresie poniżej.

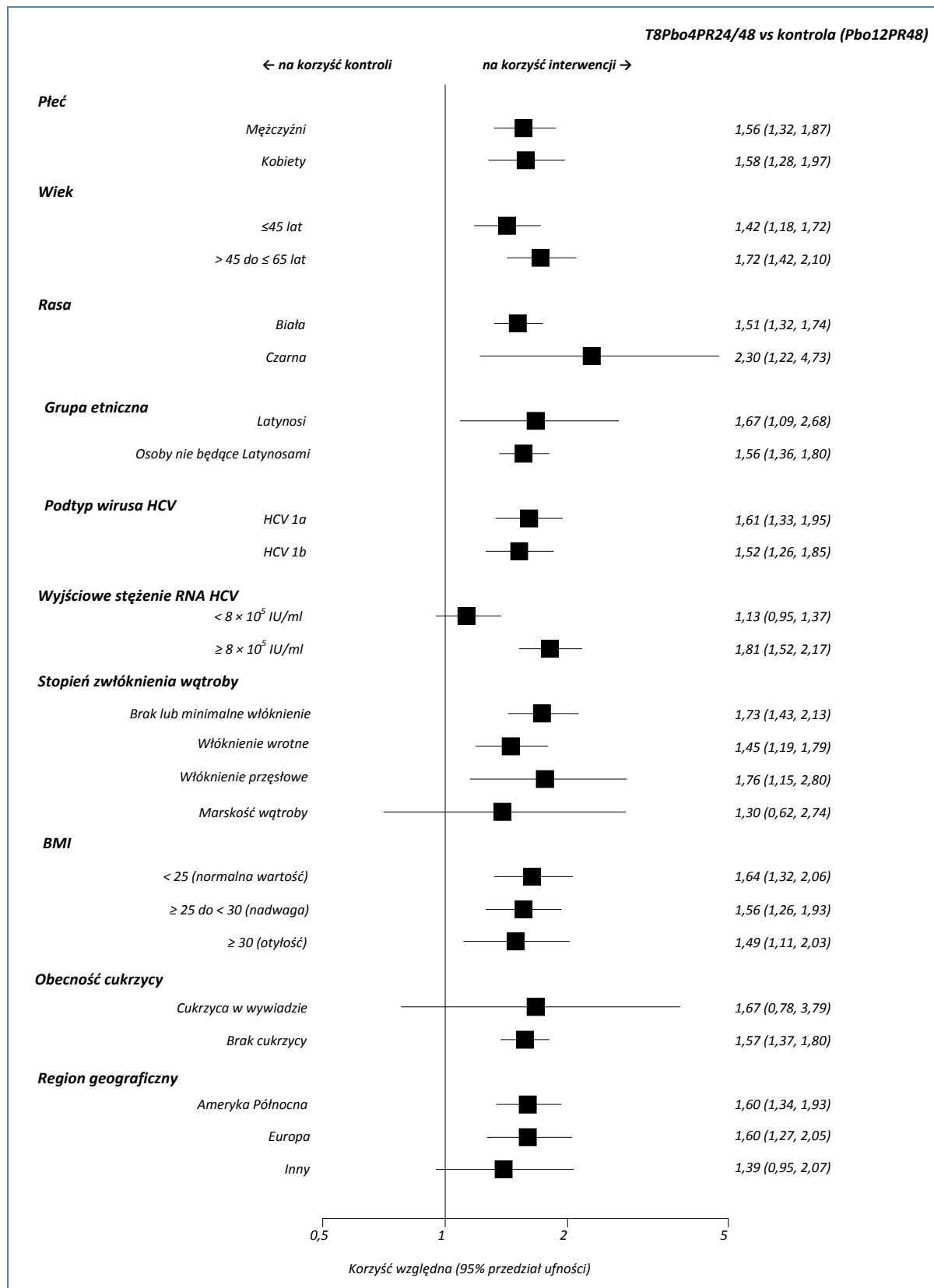
Wykres 15. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR w określonych podgrupach chorych; telaprewir ze standardową terapią (T12PR24/48) vs standardowa terapia; badanie ADVANCE.



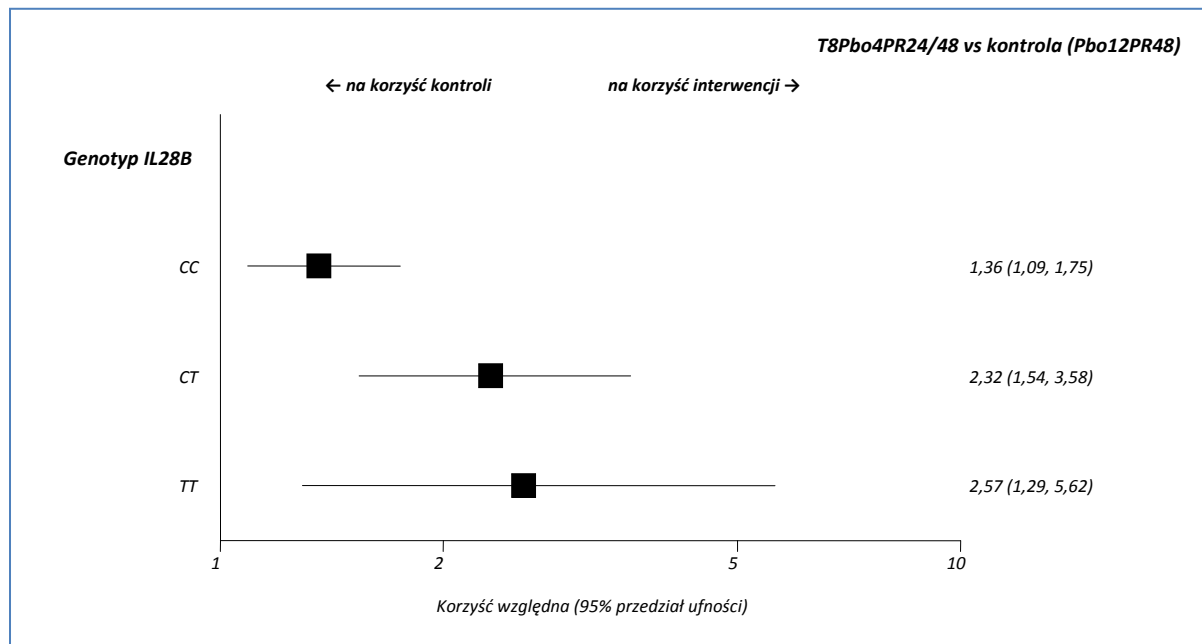
Wykres 16. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR w podgrupach wyróżnionych na podstawie genotypu IL28B; telaprewir ze standardową terapią (T12PR24/48) vs standardowa terapia; badanie ADVANCE.



Wykres 17. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR w określonych podgrupach chorych; telaprewir ze standardową terapią (T8Pbo4PR24/48) vs standardowa terapia; badanie ADVANCE.



Wykres 18. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR w podgrupach wyróżnionych na podstawie genotypu IL28B; telaprewir ze standardową terapią (T8Pbo4PR24/48) vs standardowa terapia; badanie ADVANCE.



2.6.4.1.1.2 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wybranych czynników – badanie Kumada 2011

Również w badaniu Kumada 2011 przeprowadzono analizę prawdopodobieństwa wystąpienia SVR w zależności od podgrup chorych wyróżnionych na podstawie określonych charakterystyk wyjściowych. Wyniki tej analizy zestawiono w tabeli poniżej, przedstawiono w niej zarówno również korzyść względną wystąpienia SVR w grupie telaprewiru względem kontrolnej, obliczoną przez autorów niniejszego raportu, a także oszacowanie istotności statystycznej dla różnicy odsetków uzyskujących SVR w obu grupach podane przez autorów badania. Istotne statystycznie wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 35. Odsetek chorych z SVR wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie Kumada 2011.

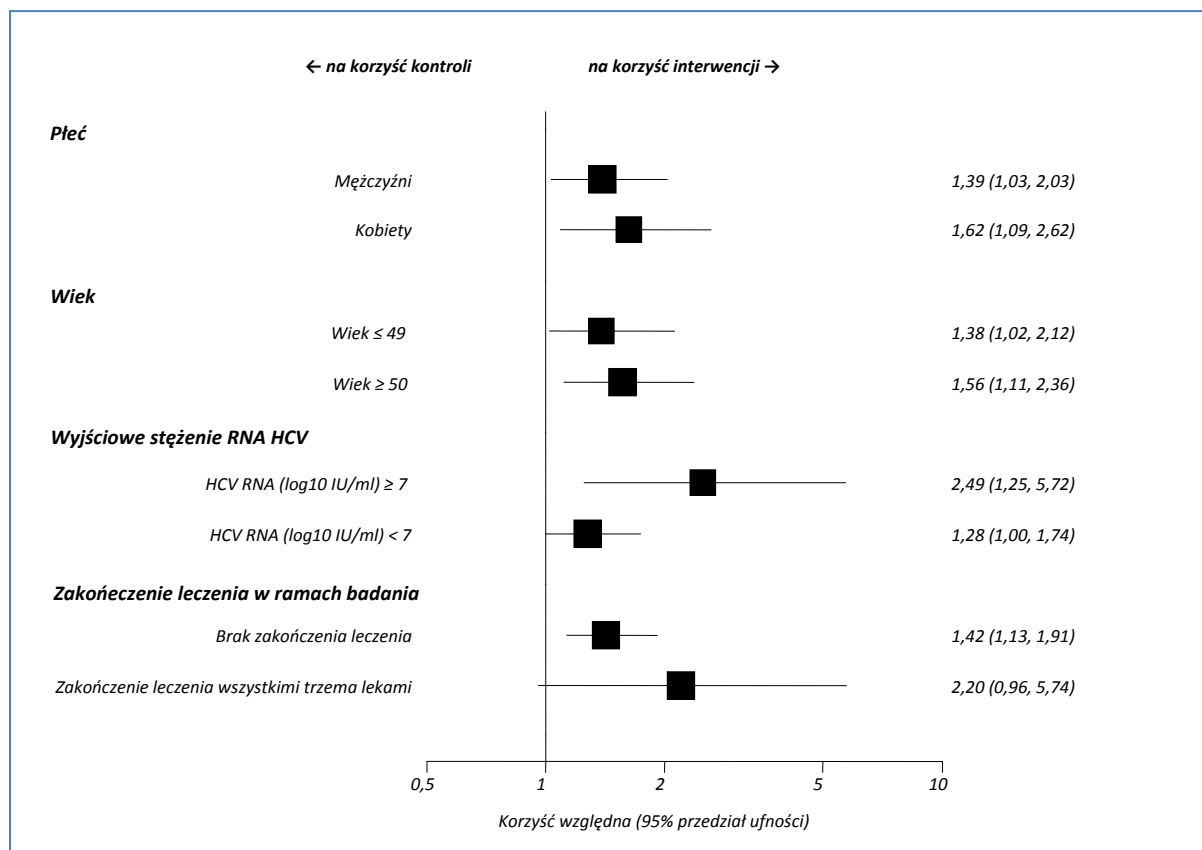
Charakterystyka wyjściowa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>Mężczyźni</i>	T12P2bR24	50/66 (75,8%)	P2bR48	18/33 (54,5%)	1,39 (1,03; 2,03); NNT = 5 (3; 61); p = 0,0400
<i>Kobiety</i>	T12P2bR24	42/60 (70,0%)	P2bR48	13/30 (43,3%)	1,62 (1,09; 2,62); NNT = 4 (3; 20); p = 0,0214
<i>Wiek ≤ 49</i>	T12P2bR24	35/41 (85,4%)	P2bR48	13/21 (61,9%)	1,38 (1,02; 2,12); NNT = 5 (3; 82); p = 0,0543

Charakterystyka wyjściowa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Wiek ≥ 50	T12P2bR24	57/85 (67,1%)	P2bR48	18/42 (42,9%)	1,56 (1,11; 2,36); NNT = 5 (3; 18); p = 0,0125
HCV RNA (\log_{10} IU/ml) ≥ 7	T12P2bR24	18/26 (69,2%)	P2bR48	5/18 (27,8%)	2,49 (1,25; 5,72); NNT = 3 (2; 9); p = 0,0132
HCV RNA (\log_{10} IU/ml) < 7	T12P2bR24	74/100 (74,0%)	P2bR48	26/45 (57,8%)	1,28 (1,00; 1,74); p = 0,0556
Brak przedwczesnego zakończenia leczenia	T12P2bR24	66/79 (83,5%)	P2bR48	27/46 (58,7%)	1,42 (1,13; 1,91); NNT = 5 (3; 12); p = 0,0030
Konieczność przedwczesnego zakończenia leczenia (wszystkie trzy leki)	T12P2bR24	14/27 (51,9%)	P2bR48	4/17 (23,5%)	2,20 (0,96; 5,74); p = 0,1143

Obserwowane wyniki były podobne do tych odnotowanych dla całej analizowanej populacji – prawdopodobieństwo uzyskania SVR w większości przypadków było znamienne wyższe dla schematu leczenia zawierającego telaprewir. Wyjątek stanowiły podgrupy chorych z wyjściowym HCV RNA (\log_{10} IU/ml) < 7 oraz kończących przedwcześnie leczenie (wszystkie trzy leki), w których to podgrupach nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupą z telaprewirem a kontrolną. W przypadku podgupy osób z wiekiem ≤ 49 w niniejszej analizie zaobserwowano istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania SVR w grupie otrzymującej telaprewir, jednak autorzy badania podali, że wynik oceny istotności statystycznej różnicy odsetka chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną w grupie ze schematem zawierającym telaprewir oraz kontrolnej nie był znamieny ($p = 0,0543$).

Wyniki uzyskane z badania *Kumada 2011* dotyczące analizy w podgrupach przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 19. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR w określonych podgrupach chorych; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie Kumada 2011.



2.6.4.1.1.3 Czynniki predykcyjne SVR – badanie PROVE2

W przypadku badania PROVE2 wykonano wieloczynnikową analizę wyjściowych parametrów charakteryzujących analizowanych chorych, w celu identyfikacji czynników silnie związanych z szansą uzyskania SVR w trakcie leczenia. Uwzględniono takie czynniki wyjściowe jak płeć, wiek (mniej lub więcej niż 45 lat), BMI, wyjściowe stężenie HCV RNA (mniej lub więcej niż 8×10^5 IU/ml), genotyp wirusa (1a vs 1b), aktywność ALAT, stężenie glukozy oraz ramię leczenia do którego przypisano danego chorego. W ostatecznym modelu statystycznym pominięto te czynniki, które wykazywały słaby związek z szansą wystąpienia SVR ($p > 0,20$). Wyniki tej analizy przedstawiono w tabeli poniżej, pogrubioną czcionką wyróżniono istotne statystycznie rezultaty.

Tabela 36. Szansa uzyskania SVR w związku z parametrami wyjściowymi badania PROVE2.

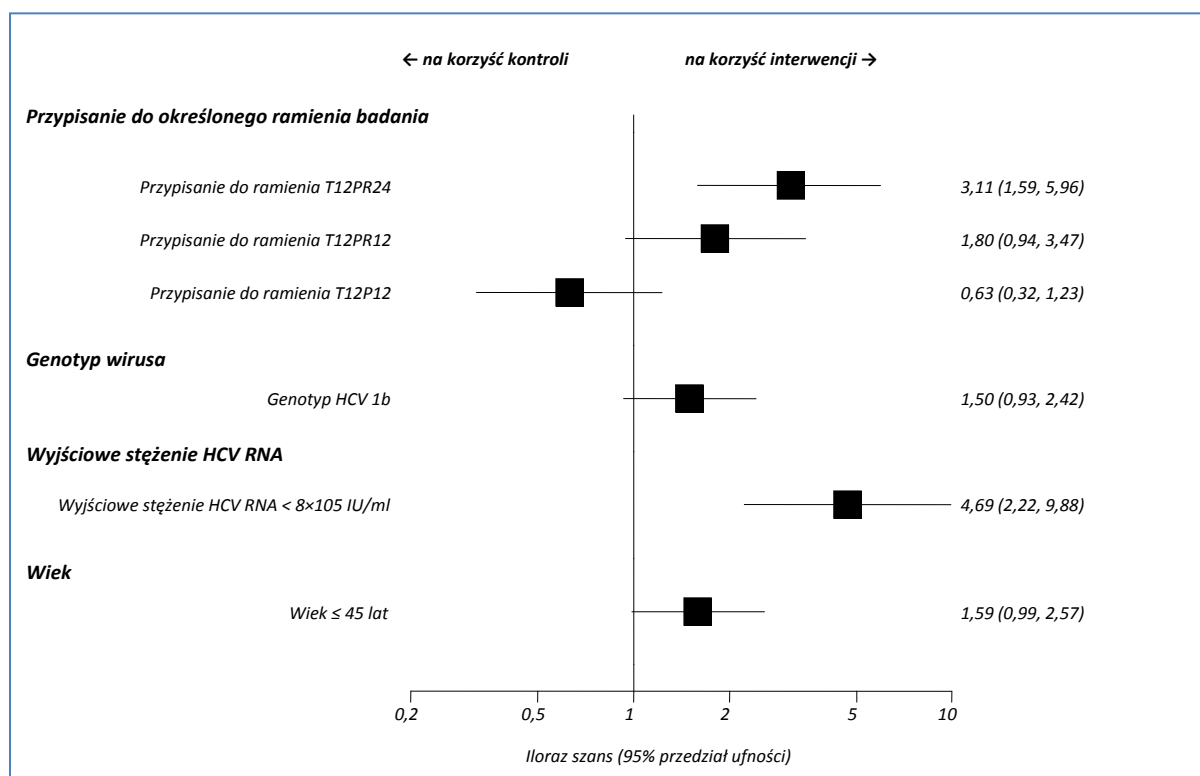
Parametr wyjściowy	Iloraz szans (95% CI)	Istotność statystyczna
Przypisanie do ramienia T12PR24	3,11 (1,59; 5,96)	p = 0,001
Przypisanie do ramienia T12PR12	1,80 (0,94; 3,47)	p = 0,08
Przypisanie do ramienia T12P12	0,63 (0,32; 1,23)	p = 0,19

Parametr wyjściowy	Iloraz szans (95% CI)	Istotność statystyczna
Genotyp HCV 1b	1,50 (0,93; 2,42)	p = 0,10
Wyjściowe stężenie HCV RNA < 8×10 ⁵ IU/ml	4,69 (2,22; 9,88)	p < 0,001
Wiek ≤ 45 lat	1,59 (0,99; 2,57)	p = 0,06

Tylko dwa czynniki wyjściowe były istotnie związane z szansą uzyskania SVR podczas leczenia, mianowicie przypisanie do ramienia T12PR24 – OR = 3,11 (95% CI: 1,59; 5,96), p = 0,001, oraz wyjściowe stężenie HCV RNA < 8 × 10⁵ IU/ml – OR = 4,69 (95% CI: 2,22; 9,88), p < 0,001. W przypadku pozostałych czynników nie stwierdzono istotnego związku z szansą uzyskania SVR.

Na wykresie poniżej, w formie graficznej zestawiono dane uzyskane z tego badania.

Wykres 20. Szansa uzyskania SVR w zależności od określonych parametrów wyjściowych; badanie PROVE2.



Dodatkowo, w doniesieniu konferencyjnym *Bronowicki 2012* przedstawiono również wyniki oceny SVR w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie genotypu IL28B. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

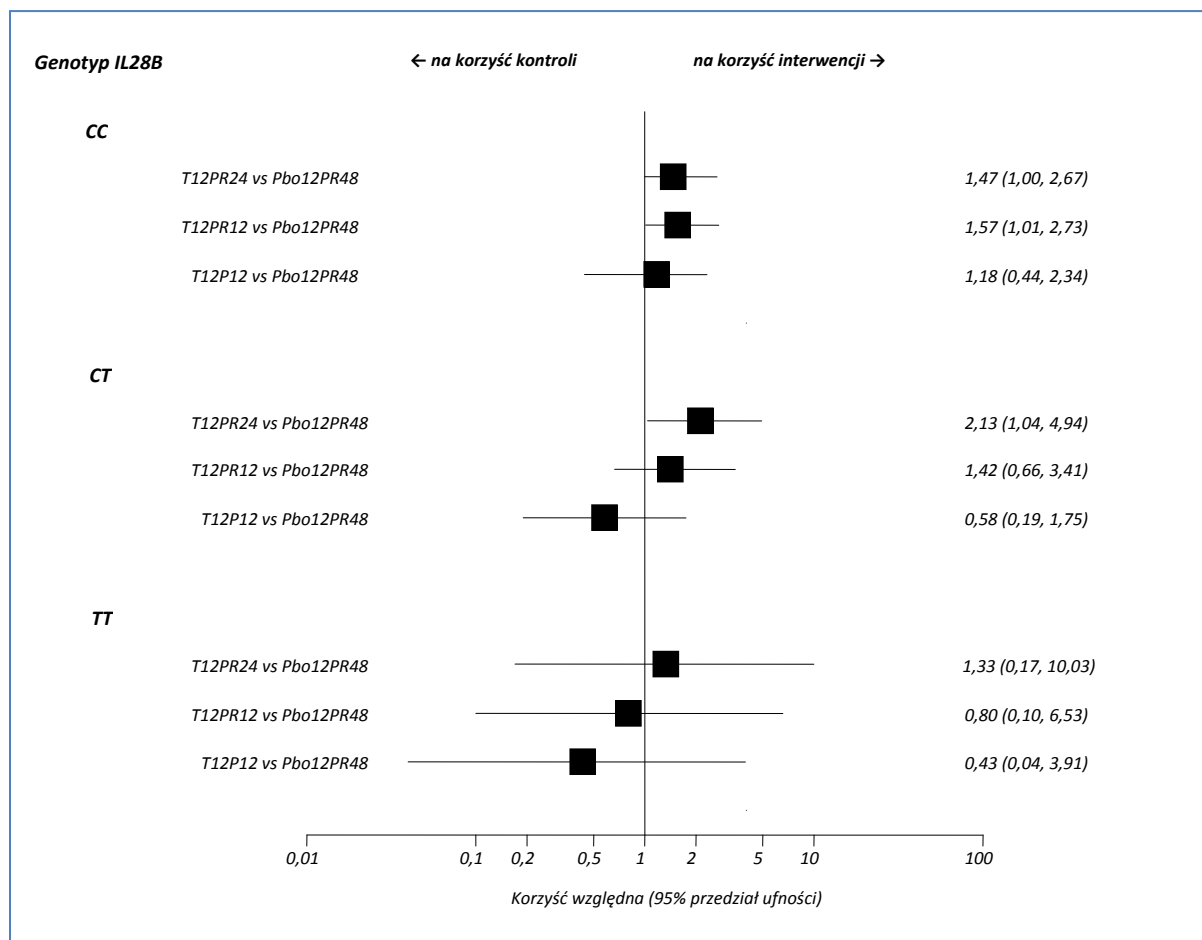
Tabela 37. Odsetek chorych z SVR w podgrupach o określonym genotypie IL28B; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE2.

Genotyp	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
CC	T12PR24	15/16 (94%)			1,47 (1,00; 2,67)* ; NNT = 4 (2; 338)*
	T12PR12	12/12 (100%)	Pbo12PR48	7/11 (64%)	1,57 (1,01; 2,73)* ; NNT = 3 (2; 15)*
	T12P12	3/4 (75%)			1,18 (0,44; 2,34)*; NS
CT	T12PR24	12/18 (67%)			2,13 (1,04; 4,94)* ; NNT = 3 (2; 81)
	T12PR12	12/27 (44%)	Pbo12PR48	5/16 (31%)	1,42 (0,66; 3,41)*; NS
	T12P12	4/22 (18%)			0,58 (0,19; 1,75)*; NS
TT	T12PR24	1/3 (33%)			1,33 (0,17; 10,03)*; NS
	T12PR12	1/5 (20%)	Pbo12PR48	1/4 (25%)	0,80 (0,10; 6,53)*; NS
	T12P12	0/3 (0%)			0,43 (0,04; 3,91)*; NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W podgrupie chorych z genotypem IL28B CC oraz CT, chorzy otrzymujący schemat leczenia T12PR24 mieli znamienne wyższą szansę uzyskania SVR w porównaniu do kontroli, podobnie jak w analizie dla całej populacji. Z kolei u chorych z genotypem TT nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic wobec kontroli w prawdopodobieństwie uzyskania SVR. Odmiennie od wyników głównej analizy, chorzy z genotypem CC otrzymujący schemat T12PR12 istotnie częściej uzyskiwali SVR. W przypadku pozostałych analiz wyniki były zgodne z oceną w całej populacji.

Wykres 21. Odsetek chorych z SVR w podgrupach o określonym genotypie IL28B; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE2.



2.6.4.1.2 Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR)

Uzyskanie przez chorych szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (z ang. *rapid virological response*, RVR) było punktem końcowym, który oceniono w badaniach *PROVE1*, *PROVE2*, *ADVANCE* oraz *Kumada 2011* i odpowiedź ta została zdefiniowana jako brak wykrywalnego stężenia HCV RNA w 4. tygodniu leczenia. Dane na temat odsetka chorych uzyskujących taką odpowiedź zestawiono poniżej w tabeli, pogrubioną czcionką zaznaczono istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 38. Odsetek chorych z RVR; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE1*, *PROVE2*, *ADVANCE* oraz *Kumada 2011*.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
PROVE1	T12PR24	64/79 (81%)	Pbo12PR48	8/75 (11%)	7,59 (4,08; 14,83)*; p < 0,001; NNT = 2 (2; 2)*
	T12PR48	64/79 (81%)			7,59 (4,08; 14,83)*; p < 0,001;

Badanie	Interwencja		Komparator		RB
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	(95% CI)
					NNT = 2 (2; 2)*
	T12PR12	10/17 (59%)			5,51 (2,55; 11,62)*; p < 0,001; NNT = 3 (2; 5)*
	T12PR24	56/81 (69%)			5,15 (3,01; 9,18)*; p < 0,001; NNT = 2 (2; 3)*
<i>PROVE2</i>	T12PR12	66/82 (80%)	Pbo12PR48	11/82 (13%)	6,00 (3,54; 10,60)*; p < 0,001; NNT = 2 (2; 2)*
	T12P12	39/78 (50%)			3,73 (2,11; 6,78)*; p < 0,001; NNT = 3 (3; 5)*
	T12PR24/48	246/363 (68%)			7,20 (5,22; 10,01); NNT = 2 (2; 2)*
<i>ADVANCE</i>			Pbo12PR48	34/361 (9%)	7,06 (5,12; 9,83); NNT = 2 (2; 2)*
	T8Pbo4PR24/48	242/364 (66%)			
<i>Kumada 2011</i>	T12P2bR24	106*/126 (84,0%)	P2bR48	3*/63 (4,8%)	17,67 (6,41; 51,64)*; p < 0,0001; NNT = 2 (2; 2)*

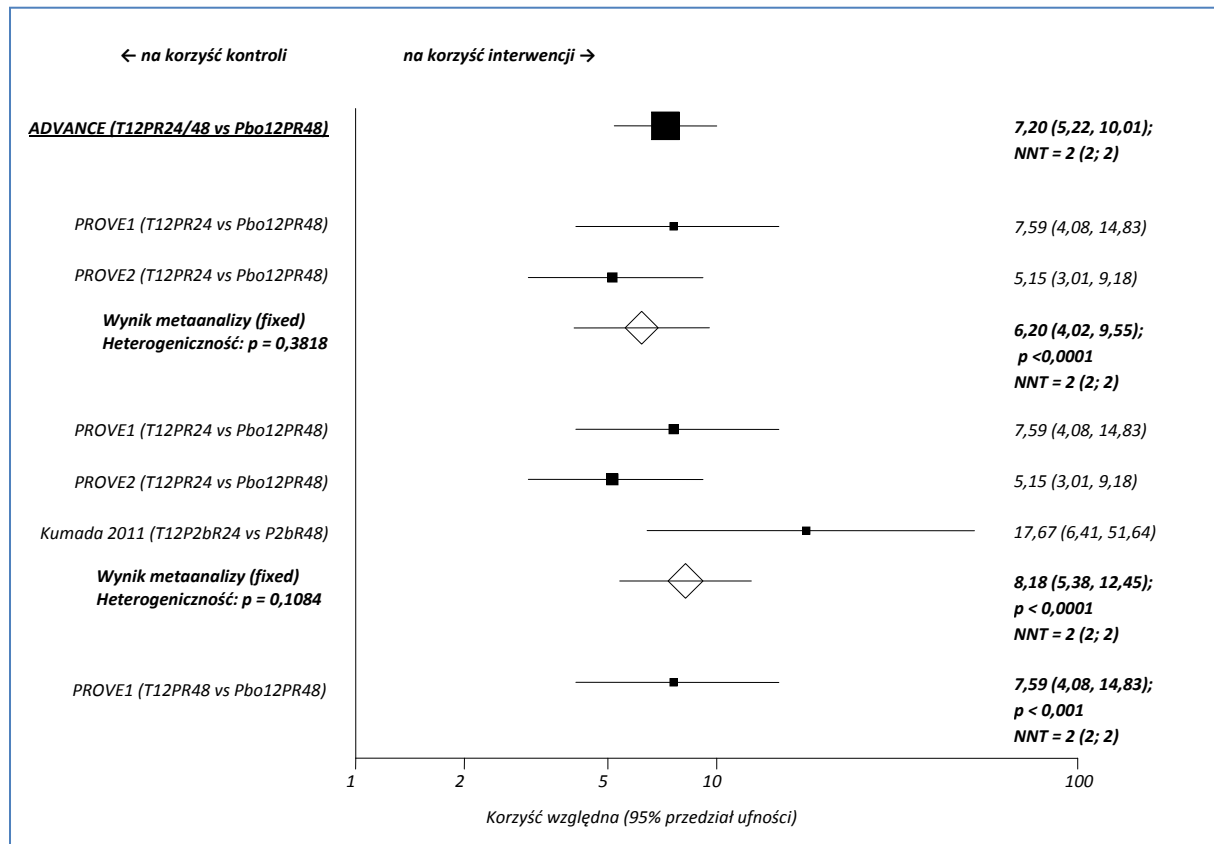
* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *ADVANCE* chorzy otrzymujący leczenie w schemacie najbardziej zgodnym z zalecanym (grupa T12PR24/48) uzyskiwali znacznie częściej RVR, niż chorzy otrzymujący standardowe leczenie – 68% vs 9%, więc prawdopodobieństwo uzyskania tej odpowiedzi było ponad 7-krotnie większe w przypadku zastosowania telaprewiru: RB = 7,20 (95% CI: 5,22; 10,01) co było znamienym statystycznie wynikiem (p < 0,001). Wskaźnik NNT obliczony dla tego porównania wyniósł 2 (95% CI: 2; 2), co oznacza, że należy leczyć 2 chorych schematem z telaprewirem zamiast terapii dwulekowej (peg-interferon + rybawiryna), aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wystąpienia RVR.

We wszystkich badaniach, gdzie porównywano schematy leczenia zawierające telaprewir z terapią bez tego leku (*PROVE1*, *PROVE2*, *ADVANCE*, *Kumada 2011*) odnotowano większy odsetek chorych uzyskujących szybką odpowiedź wirusologiczną w pierwszej z tych grup – prawdopodobieństwo wystąpienia takiej odpowiedzi u chorych otrzymujących telaprewir było kilku/kilkunastokrotnie (około 3,75-17,67 razy) wyższe niż u chorych nie otrzymujących tego leku, przy czym najmniejsze (jednak wciąż istotne) różnice odnotowano w przypadku zastosowania niestandardowego schematu leczenia bez rybawiryny (grupa T12P12 badania *PROVE2*).

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę danych uzyskanych z analizowanych badań.

Wykres 22. Prawdopodobieństwo uzyskania RVR; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, PROVE1, PROVE2 oraz Kumada 2011.



Wyniki metaanalizy danych z badań *PROVE1* oraz *PROVE2* były zbliżone do wyniku badania *ADVANCE* i nie zmieniły wnioskowania na temat skuteczności telaprewiru – korzyść względna uzyskana w wyniku metaanalizy wyniosła 6,20 (95% CI: 4,02; 9,55), $p < 0,0001$, NNT = 2 (95% CI: 2; 2). Uwzględnienie w analizach badania *Kumada 2011*, gdzie zastosowano pegylogowany interferon α -2b, również dawało podobne wyniki, świadczące o znamiennej wyższej skuteczności terapii z telaprewirem: RB = 8,18 (95% CI: 5,38; 12,45), $p < 0,0001$, NNT = 2 (95% CI: 2; 2). Obie metaanalizy wykonano w oparciu o model efektów stałych, z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,3818$ oraz $p = 0,1084$, odpowiednio dla obu metaanaliz). Dłuższe leczenie rybawiryną oraz peg-interferonem po zakończeniu terapii telaprewirem, które oceniono w badaniu *PROVE1* (grupa T12PR48), również dało podobne wyniki w stosunku do grupy kontrolnej: RB = 7,59 (95% CI: 4,08; 14,83), $p < 0,001$, NNT = 2 (95% CI: 2; 2).

W doniesieniu konferencyjnym *Jacobson 2011a* przedstawiono dodatkowo wyniki dla RVR u chorych w podziale na genotyp II28B (badanie *ADVANCE*). Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 39. Odsetek chorych z RVR w podgrupach o określonym genotypie IL28B; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie ADVANCE.

Genotyp	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
CC	T12PR24/48	42/50 (84%)	Pbo12PR48	9/55 (16%)	5,13 (2,92; 9,58)*; NNT = 2 (2; 2)
CT	T12PR24/48	41/68 (60%)	Pbo12PR48	2/80 (2%)	24,12 (6,86; 88,55)*; NNT = 2 (2; 3)
TT	T12PR24/48	13/22 (59%)	Pbo12PR48	0/26 (0%)	31,80 (3,69; 307,70)*; NNT = 2 (2; 3)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie genotypu IL28B nie zmieniła wniosku płynącego z oceny RVR w całej populacji – schemat leczenia telaprewirem zależny od odpowiedzi (T12PR24/48) w sposób istotny zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania szybkiej odpowiedzi wirusowej w każdej z wyróżnionych podgrup. Wielkość efektu była większa w grupie heterozygot CT IL28B, a najwyższa u chorych o genotypie TT, w tym przypadku RB = 31,80 (95% CI: 3,69; 307,70).

2.6.4.1.2.1 Poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna (eRVR)

Poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna (z ang. *extended rapid virological response*, eRVR) została zdefiniowana jako odnotowanie braku wirusowego HCV RNA zarówno w 4., jak również w 12. tygodniu badania i odsetki chorych uzyskujących taką odpowiedź przedstawiono w badaniu ADVANCE.

Tabela 40. Odsetek chorych uzyskujących eRVR; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie ADVANCE.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
ADVANCE	T12PR24/48	212/363 (58%)	Pbo12PR48	29/361 (8%)	7,27 (5,11; 10,44); NNT = 2 (2; 3)*
	T8Pbo4PR24/48	207/364 (57%)			7,08 (4,97; 10,17); NNT = 3 (2; 3)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W przypadku próby ADVANCE, w obu analizowanych grupach, gdzie chorzy leczeni byli schematem zawierającym telaprewir, odsetek chorych uzyskujących eRVR był znamienne wyższy niż w grupie kontrolnej (schemat bez telaprewiru), co związane było z większym prawdopodobieństwem uzyska-

nia takiej odpowiedzi w tych grupach: RB = 7,27 (95% CI: 5,11; 10,44) dla porównania grup T12PR24/48 vs Pbo12PR48 oraz 7,08 (95% CI: 4,97; 10,17) dla porównania grup T8Pbo4PR24/48 vs Pbo12PR48. Wskaźniki NNT obliczone dla tych porównań wyniosły odpowiednio 2 (95% CI: 2; 3) oraz 3 (95% CI: 2; 3), co oznacza, że lecząc 2 lub 3 chorych poszczególnym schematem zawierającym telaprewir zyskamy jeden przypadek osiągnięcia poszerzonej szybkiej odpowiedzi wirusologicznej więcej, niż w przypadku leczenia schematami bez telaprewiru.

W doniesieniu konferencyjnym Jacobson 2011a przedstawiono dodatkowo wyniki dla eRVR u chorych w podziale na genotyp IL28B (badanie *ADVANCE*). Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 41. Odsetek chorych z RVR w podgrupach o określonym genotypie IL28B; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie ADVANCE.

Genotyp	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
CC	T12PR24/48	39/50 (78%)	Pbo12PR48	9/55 (16%)	4,77 (2,69; 8,94)*; NNT = 2 (2; 3)
CT	T12PR24/48	39/68 (57%)	Pbo12PR48	2/80 (2%)	22,94 (6,52; 84,35)*; NNT = 2 (2; 3)
TT	T12PR24/48	10/22 (45%)	Pbo12PR48	0/26 (0%)	24,73 (2,81; 241,31)*; NNT = 3 (2; 4)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie genotypu IL28B dała podobne wyniki do oceny eRVR w całej populacji – schemat leczenia telaprewirem zależy od odpowiedzi (T12PR24/48) w sposób istotny zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania szybkiej odpowiedzi wirusowej w każdej z wyróżnionych podgrup, przy czym w grupach z genotypem CT oraz TT efekt był znacznie (blisko 5-krotnie) większy.

2.6.4.1.3 Niewykrywalne stężenie RNA HCV w określonych punktach czasowych

We wszystkich odnalezionych badaniach odnotowano informację o odsetku chorych, u których w poszczególnych punktach czasowych badania nie odnotowano obecności RNA HCV. W poszczególnych podrozdziałach poniżej przedstawiono szczegółowe dane na temat liczby oraz odsetka chorych, u których nie stwierdzano RNA HCV po określonym etapie leczenia: 12, 24, 48 tygodniach, a także na końcu terapii oraz po 72 tygodniach od jej rozpoczęcia.

2.6.4.1.3.1 Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 12. tygodniu leczenia

W tabeli zamieszczonej poniżej zebrano informacje na temat odsetka chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w 12 tygodniu leczenia dla badań *PROVE1* oraz *PROVE2*, które przedstawiły informacje na temat tego punktu końcowego; istotne statystycznie wyniki oceny prawdopodobieństwa uzyskania tego punktu końcowego w grupie interwencji wobec grupy kontrolnej wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 42. Odsetek chorych uzyskujących niewykrywalne stężenie RNA HCV w 12. tygodniu leczenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE1* oraz *PROVE2*.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>PROVE1</i>	T12PR24	54/79 (68%)			1,51 (1,14; 2,04); NNT = 5 (3; 14)*
	T12PR48	63/79 (80%)	Pbo12PR48	34/75 (57%)	1,76 (1,36; 2,35); NNT = 3 (3; 6)*
	T12PR12	12/17 (71%)			1,56 (0,98; 2,23); NS*
<i>PROVE2</i>	T12PR24	59/81 (73%)			1,71 (1,30; 2,30)*; p < 0,001; NNT = 4 (3; 7)*
	T12PR12	66/82 (80%)	Pbo12PR48	35/82 (43%)	1,89 (1,46; 2,51)*; p < 0,001; NNT = 3 (2; 5)*
	T12P12	48/78 (62%)			1,44 (1,07; 1,97)*; p = 0,02; NNT = 6 (3; 31)*

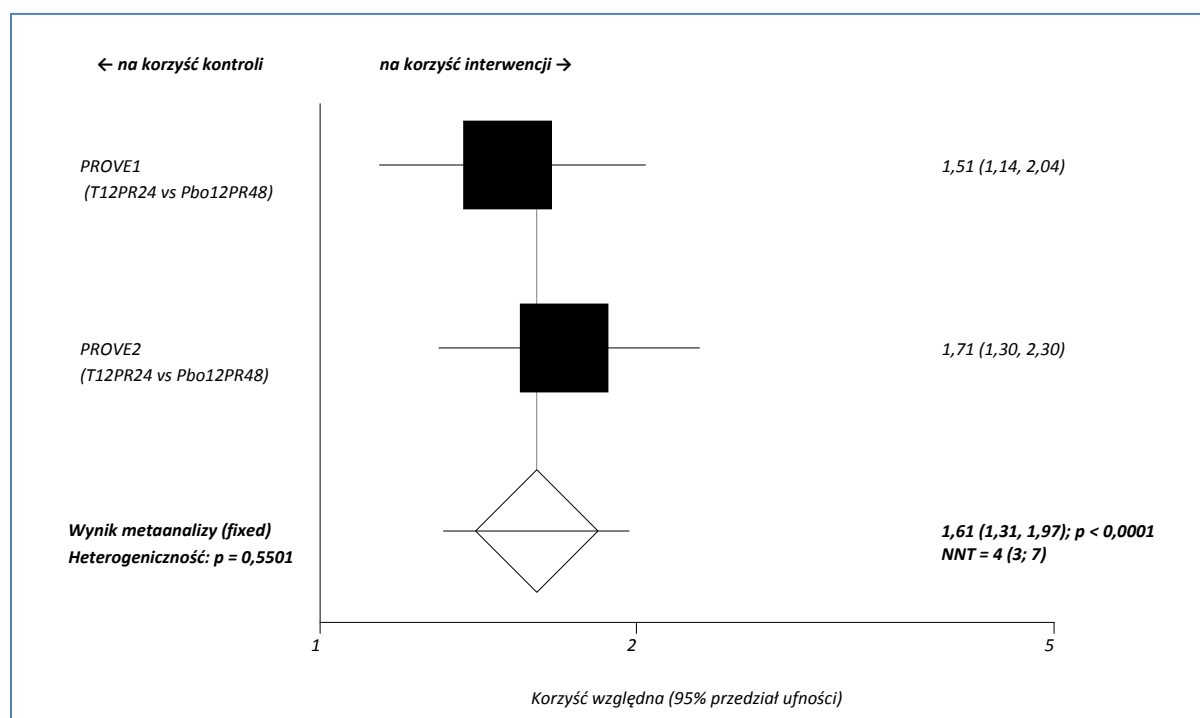
* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W większości porównań wykonanych w celu oceny skuteczności schematu leczenia, w którym wykorzystano telaprewir, odnotowano znamienne statystycznie różnice świadczące o wyższej skuteczności terapii opartej na telaprewirze w porównaniu do schematów bez tego leku (badania *PROVE1* oraz *PROVE2*) – prawdopodobieństwo uzyskania niewykrywalnego stężenia HCV RNA było niemal dwukrotnie wyższe w tej grupie, w porównaniu do leczenia kontrolnego, gdzie stosowano jedynie peg-interferon z rybawiryną. Jedynie w przypadku grupy, w której zarówno telaprewir, jak i peg-interferon oraz rybawirynę stosowano przez 12 tygodni (grupa T12PR12 badania *PROVE1*), nie odnotowano znamienych statystycznie różnic wobec grupy kontrolnej. W przypadku badania *PROVE2* autorzy przedstawili również informację na temat mediany czasu, który upłynął do momentu odno-

towania niewykrywalnego stężenia RNA HCV – wyniosła ona 28 dni (zakres: 8 do 172 dni) w grupie T12PR24, 22 dni (zakres: 4 do 85 dni) w grupie T12PR12, 29 dni (zakres: 4 do 86 dni) w grupie T12P12 oraz 113 dni (zakres: 15 do 337 dni) w grupie kontrolnej (Pbo12PR48).

Wykorzystując dane z badań *PROVE1* oraz *PROVE2* wykonano metaanalizę prawdopodobieństwa uzyskania braku wykrywalnego stężenia RNA HCV po 12 tygodniach leczenia, w której uwzględniono dane jedynie ze zgodnych schematów interwencji dla obu badań (T12PR24 vs Pbo12PR48). Wynik metaanalizy zamieszczono na wykresie poniżej.

Wykres 23. Prawdopodobieństwo uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV w 12. tygodniu leczenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE1* oraz *PROVE2*.



Wynik metaanalizy wskazywał na wyższe prawdopodobieństwo uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV w 12. tygodniu badania w grupie otrzymującej schemat leczenia zawierający telaprewir, które było wyższe od tego obserwowanego w grupie kontrolnej o około 61% – RB = 1,61 (95% CI: 1,31; 1,97), wynik ten był znamieny statystycznie ($p < 0,0001$). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 4 (95% CI: 3; 7), co oznacza że lecząc 4 chorych schematem zawierającym telaprewir zamiast schematem opartym jedynie na peg-interferonie oraz rybawirynie uzyskamy jeden dodatkowy przypadek niewykrywalnego stężenia RNA HCV po 12 tygodniach leczenia. W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych z uwagi na nieistotny wynik oceny heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,5501$).

2.6.4.1.3.2 Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 24. tygodniu leczenia

W dwóch analizowanych badaniach, *PROVE1* oraz *PROVE2*, przedstawiono informacje na temat odsetka chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w 24. tygodniu leczenia – dane te zestawiono w tabeli poniżej. Pominięto w niej grupy gdzie terapia trwała krócej niż 24 tygodnie, gdyż w momencie analizy tego punktu końcowego chorzy z tych grup zakończyli już leczenie.

Tabela 43. Odsetek chorych uzyskujących niewykrywalne stężenie RNA HCV w 24. tygodniu leczenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE1* oraz *PROVE2*.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>PROVE1</i>	T12PR24	45/79 (57%)	Pbo12PR48	43/75 (57%)	0,99 (0,75; 1,31); NS*
	T12PR48	56/79 (71%)			1,23 (0,98; 1,59); NS*
<i>PROVE2</i>	T12PR24	57/81 (70%)	Pbo12PR48	48/82 (59%)	1,20 (0,96; 1,53); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

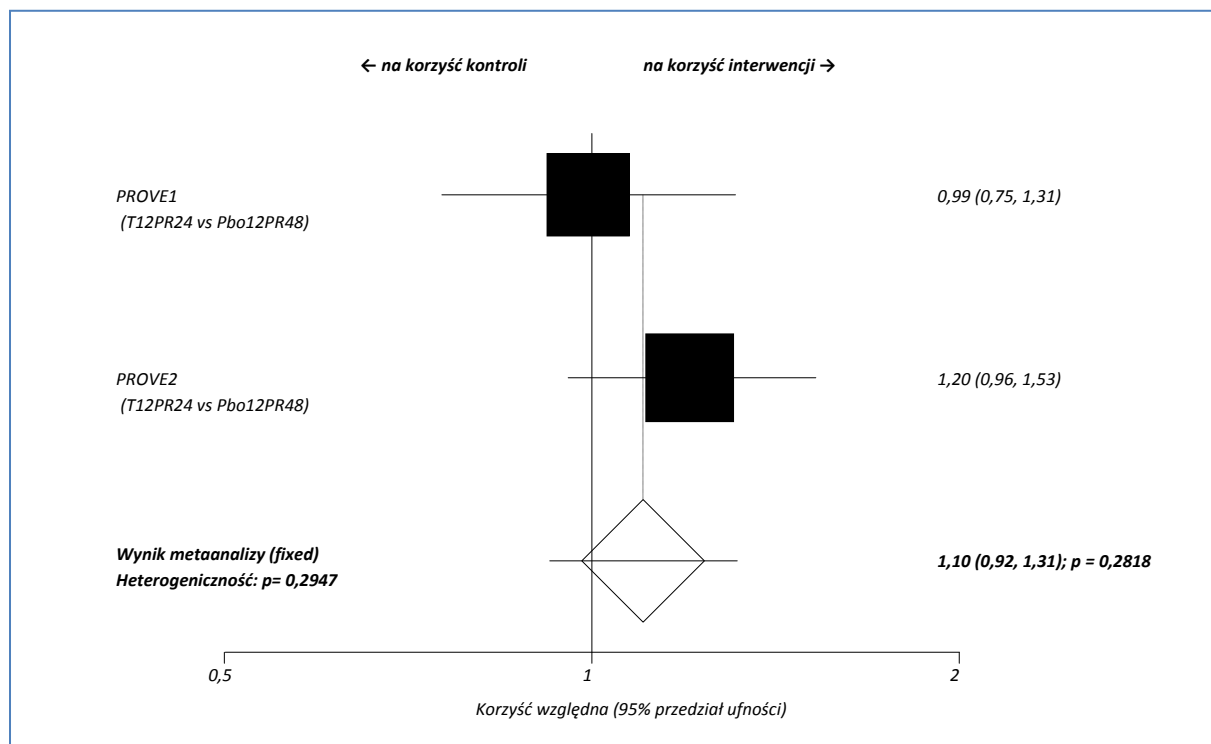
NA dane niedostępne – w grupie stosowano krótszy czas leczenia niż pomiar w danym punkcie czasowym;

NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych uzyskujących niewykrywalne stężenie RNA HCV był podobny w grupach otrzymujących schemat leczenia zawierający telaprewir oraz w grupie leczonej standardową terapią (peg-interferon + rybawiryna) w badaniach *PROVE1* oraz *PROVE2*, a prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego nie różniło się znamiennej pomiędzy analizowanymi grupami.

Poniższy wykres przedstawia metaanalizę prawdopodobieństwa uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV w 24. tygodniu leczenia wykonaną na podstawie danych ze zgodnych schematów interwencji dla obu analizowanych badań (T12PR24 vs Pbo12PR48).

Wykres 24. Prawdopodobieństwo uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV w 24. tygodniu leczenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE1 oraz PROVE2.



Wynik metaanalizy wskazuje na brak różnic pomiędzy ocenianymi grupami – po 24 tygodniach leczenia prawdopodobieństwo uzyskania niewykrywalnego RNA HCV było podobne w grupie otrzymującej schemat leczenia oparty na telaprewirze oraz leczonej schematem bez tego leku – RB = 1,10 (95% CI: 0,92; 1,31), wynik nie był znamieny statystycznie ($p = 0,2818$). Z uwagi na brak znamiennej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,2947$), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych.

2.6.4.1.3.3 Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 48. tygodniu leczenia

Ten punkt końcowy rozpatrywano w dwóch badaniach, PROVE1 oraz PROVE2, przy czym w tym drugim podano jedynie odsetki chorych uzyskujących niewykrywalne stężenia RNA HCV w 48 tygodniu leczenia w grupie kontrolnej, gdyż w pozostałych ramionach badania okres obserwacji był zbyt krótki. Wyniki zebrano w tabeli poniżej – pominięto w niej grupy ze zbyt krótkim okresem leczenia dla analizy tego punktu końcowego.

Tabela 44. Odsetek chorych uzyskujących niewykrywalne stężenie RNA HCV w 48. tygodniu leczenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE1.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
PROVE1	T12PR48	51/79 (65%)	Pbo12PR48	35/75 (47%)	1,38 (1,04; 1,87); NNT = 6 (4; 47)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NA dane niedostępne – w grupie stosowano krótszy czas leczenia niż pomiar w danym punkcie czasowym.

W 48. tygodniu leczenia badania PROVE1 znamiennie większy odsetek chorych uzyskujących niewykrywalne stężenie RNA HCV odnotowano w grupie otrzymującej telaprewir, niż w grupie leczonej terapią nie zawierającą tego leku (65% vs 47%), co świadczyło o istotnie większym prawdopodobieństwie uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV przy schemacie wykorzystującym telaprewir: RB = 1,38 (95% CI: 1,04; 1,87), wynik ten był znamieny statystycznie. Obliczony dla tego porównania wskaźnik NNT wyniósł 6 (95% CI: 4; 47), zatem należy leczyć 6 chorych schematem z telaprewirem zamiast standardową terapią (peg-interferon i rybawiryna) aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek zaniku wirerii w 48. tygodniu leczenia.

W przypadku drugiego badania, PROVE2, do 48. Tygodnia leczono jedynie chorych z grupy kontrolnej – niewykrywalne stężenie RNA HCV zaobserwowano u 45/82 (55%) chorych z tej grupy.

2.6.4.1.3.4 Niewykrywalne stężenie RNA HCV po 72 tygodniach od rozpoczęcia leczenia

Ocenę niewykrywalnego stężenia RNA HCV po 72 tygodniach od rozpoczęcia leczenia przedstawiono w próbie klinicznej ADVANCE. Ocena w tym badaniu wykonana była 24 tygodnie po zakończeniu leczenia u pacjentów otrzymujących 48-tygodniową terapię i 48 tygodni po zakończeniu leczenia u pacjentów otrzymujących 24-tygodniową terapię. Dane odnośnie odsetka chorych uzyskujących ten punkt końcowy zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 45. Odsetek chorych uzyskujących niewykrywalne stężenie RNA HCV po 72 tygodniach od rozpoczęcia leczenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie ADVANCE.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
ADVANCE	T12PR24/48	265/363 (73%)	Pbo12PR48	158/361 (44%)	1,67 (1,46; 1,91); NNT = 4 (3; 5)* p < 0,001
	T8Pbo4PR24/48	243/364 (67%)			1,53 (1,33; 1,75);

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
					NNT = 5 (4; 7)* p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W przypadku obu grup, gdzie zastosowano terapię uwzględniającą telaprewir odsetki chorych uzyskujących niewykrywalne stężenie RNA HCV po 72 tygodniach od rozpoczęcia leczenia były znacząco wyższe niż w grupie bez telaprewiru: 73% vs 44% dla grupy T12PR24/48 vs Pbo12PR48 oraz 67% vs 44%, grupa T8Pbo4PR24/48 vs Pbo12PR48. Obserwowane różnice wobec kontroli były istotne w przypadku obu grup telaprewiru (p < 0,001) i wskazywały na ponad 1,5 razy większe prawdopodobieństwo uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV po 72 tygodniach od rozpoczęcia leczenia: RB = 1,67 (95% CI: 1,46; 1,91) oraz RB = 1,53 (95% CI: 1,33; 1,75). Wskaźniki NNT obliczone dla tych porównań wyniosły odpowiednio NNT = 4 (95% CI: 3; 5) oraz NNT = (95% CI: 4; 7), co oznacza, że lecząc 4 lub 5 chorych schematem leczenia opartym na telaprewirze zamiast standardowej terapii interferonem oraz rybawiryną, uzyskamy jeden dodatkowy przypadek niewykrywalnego stężenia RNA HCV po 72 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

2.6.4.1.4 Odpowiedź wirusologiczna na koniec leczenia (ETR)

Punkt końcowy, jakim było stwierdzenie braku RNA HCV na końcu okresu leczenia, czyli uzyskanie odpowiedzi wirusologicznej na koniec leczenia (ETR, z ang. *End of Treatment Response*) przedstawiono w badaniach *PROVE2*, oraz *ADVANCE*. Dane dotyczące odsetka chorych uzyskujących niewykrywalne stężenie RNA HCV na końcu leczenia odnalezione w dwóch wspomnianych badaniach zestawiono w tabeli poniżej, w przypadku istotnego statystycznie wyniku oceny prawdopodobieństwa wystąpienia opisywanego zdarzenia w grupie interwencji wobec grupy kontrolnej zaznaczono ten fakt pogrubioną czcionką.

Tabela 46. Odsetek chorych uzyskujących ETR; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE2* oraz *ADVANCE*.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>PROVE2</i>	T12PR24	57/81 (70%)	Pbo12PR48	45/82 (55%)	1,28 (1,01; 1,65); NNT = 7 (4; 170)
	T12PR12	66/82 (80%)			1,47 (1,18; 1,86); NNT = 4 (3; 9)

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
	T12P12	48/78 (62%)			1,12 (0,86; 1,47)*; NS
ADVANCE	T12PR24/48	314/363 (87%)	Pbo12PR48	229/361 (63%)	1,36 (1,25; 1,49); NNT = 5 (4; 6)*
	T8Pbo4PR24/48	295/364 (81%)			1,28 (1,17; 1,41); NNT = 6 (5; 9)*

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W grupie najbardziej zbliżonej do zalecanego schematu leczenia, T12PR24/48 (badanie ADVANCE), znamiennie wyższy odsetek chorych w porównaniu do grupy kontrolnej uzyskiwał ETR – 87% vs 63%, różnice te były znamienne i świadczyły o 1,36 razy większym prawdopodobieństwie uzyskania ETR w przypadku zastosowania schematu opartego na telaprewirze – RB = 1,36 (95% CI: 1,25; 1,49), wy- nik był istotny statystycznie. Należy leczyć 5 chorych schematem RGT opartym na telaprewirze za- miast standardową terapią dwulekową, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek ETR: NNT = 5 (95% CI: 4; 6). Skrócenie okresu podawania telaprewiru dało podobne wyniki – odsetek chorych z ETR w grupie T8Pbo4PR24/48 wyniósł 87% i był znamienne wyższy niż w grupie kontrolnej.

W badaniu *PROVE2*, w większości wykonanych porównań również odnotowano istotnie wyższy odsetek chorych uzyskujących niewykrywalne stężenie RNA HCV na końcu leczenia w grupach otrzymujących terapię opartą na telaprewirze, niż w grupie kontrolnej gdzie leczenie stanowiły jedynie interferon oraz rybawiryną. Nieistotne statystycznie różnice obserwowano natomiast pomiędzy grupą, gdzie nie zastosowano rybawiryny (T12P12), a grupą kontrolną.

2.6.4.1.5 Odsetek chorych z przełomem wirusologicznym

Wystąpienie przełomu wirusologicznego (z ang. *viral breakthrough*) podczas terapii oceniano w dwóch uwzględnionych w analizie badaniach, *PROVE1* oraz *PROVE2*. W każdym z tych badań przełom choroby został zdefiniowany jako wystąpienie zwiększenia stężenia RNA HCV o 1 log₁₀ od najniższej odnotowanej wartości, lub odnotowanie stężenia RNA HCV powyżej 100 IU/ml u chorych z niewykrywalną wcześniej wiremią. Dane na temat odsetka chorych, u których wystąpił przełom choroby zestawiono w tabeli poniżej, w przypadku istotnego wyniku oceny ryzyka względnego jego wystąpienia pomiędzy grupami wynik wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 47. Odsetek chorych z przełomem wirusologicznym; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE1 oraz PROVE2.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
PROVE1	T12PR24				
	T12PR48	12/175 (7%)	Pbo12PR48	bd.	-
	T12PR12				
PROVE2	T12PR24	4/81 (5%) [^]			4,05 (0,62; 26,66); NS*
	T12PR12	1/82 (1%) [^]	Pbo12PR48	1/82 (1%) [^]	1,00 (0,11; 9,48); NS*
	T12P12	19/78 (24%) [^]			19,97 (3,56; 116,10); NNH = 5 (3; 8)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] podane odsetki dotyczą przypadków wystąpienia przełomu choroby w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia, dodatkowo odnotowano przełom choroby u 1 chorego (na 81) z grupy T12PR24 po zakończeniu leczenia telaprewirem, a także u 3/82 chorych w grupie Pbo12PR48 pomiędzy 12. a 48. tygodniem leczenia;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *PROVE1* odsetek chorych, u których wystąpił przełom wirusologiczny był niewielki w grupach otrzymujących telaprewir (7%), jednak brak danych dla grupy kontrolnej nie pozwolił na ocenę różnic pomiędzy nimi. W badaniu zaznaczono, że większość obserwowanych przypadków wystąpienia przełomu wirusologicznego wystąpiła w początkowym etapie leczenia, w czasie 1-4 tygodnia leczenia (9/12 chorych, 75%), podczas gdy pozostałe 3 przypadki (25%) odnotowano w okresie 5-12 tygodnia leczenia. Dziesięciu na dwunastu chorych z tej grupy miało przełom wirusologiczny zanim odnotowano u nich niewykrywalne stężenie RNA HCV. Spośród 12 chorych z przełomem wirusologicznym, u 11 (92%) wykryto typy wirusa odporne na leczenie; jeden chory był zainfekowany głównie typem dzikim i nie przyjął kilku dawek leku – przełom wystąpił u niego w 8. dniu leczenia.

W przypadku drugiego badania, *PROVE2*, nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami T12PR24 oraz T12PR12, a grupą kontrolną (Pbo12PR48), natomiast w przypadku porównania schematu leczenia bez rybawiryny (T12P12) z grupą kontrolną odnotowano znacznie zwiększone ryzyko wystąpienia przełomu – RR = 19,97 (95% CI: 3,56; 116,10), co było znamienym statystycznie wynikiem. Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 5 (95% CI: 3; 8), co oznacza że leczenie 5 chorych schematem bez rybawiryny (12 tygodni telaprewir/interferon) zamiast standardowej terapii interferonem/rybawiryną niesie ze sobą ryzyko wystąpienia jednego dodatkowego przypadku przełomu wirusologicznego.

2.6.4.1.6 Odsetek chorych z nawrotem wirerii

Nawrót wirerii był punktem końcowym, który oceniono w badaniach *PROVE1*, *PROVE2*, *ADVANCE* oraz *Kumada 2011* i definiowano go jako pojawienie się wykrywalnego stężenia RNA HCV w dodatkowym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia u chorych z niewykrywalną wirerią na końcu okresu leczenia. Dane dotyczące odsetka chorych, u których stwierdzono nawrót wirerii zestawiono w tabeli poniżej. Pogrubioną czcionką wyróżniono statystycznie znamienne wyniki obliczeń ryzyka względnego wystąpienia nawrotu wirerii pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 48. Odsetek chorych z nawrotem wirerii; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE1*, *PROVE2*, *ADVANCED* oraz *Kumada 2011*.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
	grupa	n/N** (%)	grupa	n/N** (%)	
<i>PROVE1</i>	T12PR24	1/41 (2%)			0,11 (0,02; 0,61)*; NNT = 5 (3; 16)*
	T12PR48	3/51 (6%)	Pbo12PR48	8/35 (23%)	0,26 (0,08; 0,83)*; NNT = 6 (3; 39)*
	T12PR12	3/9 (33%)			1,46 (0,46; 3,85)*; NS*
<i>PROVE2</i>	T12PR24	8/57 (14%)			0,63 (0,28; 1,44)*; NS*
	T12PR12	19/63 (30%)	Pbo12PR48	10/45 (22%)	1,36 (0,72; 2,65)*; NS*
	T12P12	22/46 (48%)			2,15 (1,19; 4,06)*; NS*
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	27/314 (9%)			0,31 (0,20; 0,46)*; NNT = 6 (4; 8)*
	T8Pbo4PR24/48	28/295 (9%)	Pbo12PR48	64/229 (28%)	0,34 (0,23; 0,51)*; NNT = 6 (4; 9)*
<i>Kumada 2011</i>	T12P2bR24	16,7%^	P2bR48	22,2%^	p = 0,4272

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** podane liczebności dotyczą chorych, którzy na końcu leczenia charakteryzowali się brakiem wirerii;

^ w badaniu nie podano liczebności chorych, u których na końcu leczenia nie stwierdzono obecności wirerii;

NS nieistotne statystycznie.

W przypadku grupy najbardziej zgodnej z zalecanym dawkowaniem telaprewiru, T12PR24/48 (badanie *ADVANCE*), odsetek chorych z nawrotem wirerii był istotnie niższy, niż w grupie kontrolnej gdzie zastosowano standardową terapię – 9% vs 28%, więc ryzyko wystąpienia nawrotu wirerii w przypadku zastosowania telaprewiru było więc o prawie 70% niższe w porównaniu do schematu dwulekowego: RR = 0,31 (95% CI: 0,20; 0,46) i wynik ten był znamieny statystycznie. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 5 (95% CI: 3; 16), co oznacza, że lecząc 5 chorych schematem uwzględniają-

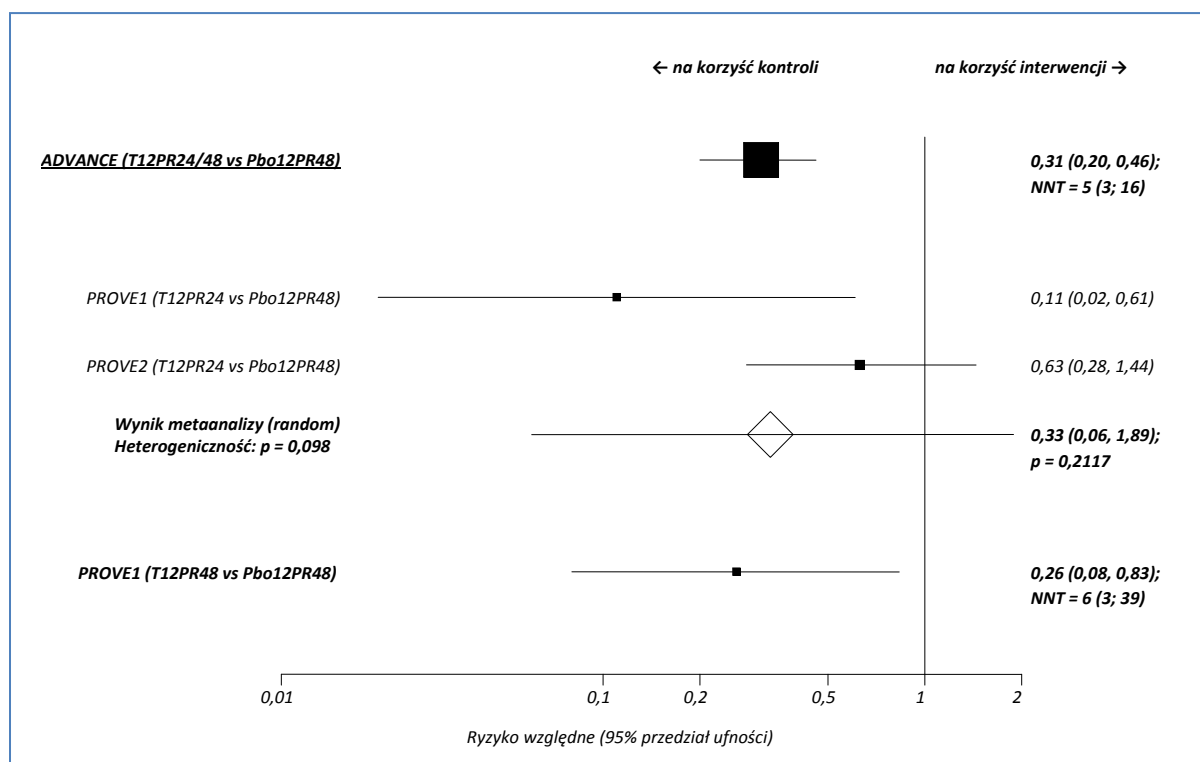
cym telaprewir, zamiast schematem zawierającego jedynie rybawirynę oraz interferon, unikniemy jednego dodatkowego przypadku wystąpienia nawrotu wirerii. Podobne wyniki obserwowano w grupie T8Pbo4PR24/48, gdzie odsetki chorych z nawrotem wirerii również były mniejsze wobec grupy kontrolnej (9% vs 28%).

W pozostałych badaniach gdzie porównywano terapię opartą na telaprewirze (terapia trójlekowa z rybawiryną oraz interferonem) wobec kontroli, którą stanowiła terapia standardowa rybawiryną oraz interferonem (próby *PROVE1*, *PROVE2*, oraz *Kumada 2011*), również obserwowano mniejszą częstość występowania nawrotów wirerii w grupie zawierającej telaprewir i w przypadku badań *PROVE1* (za wyjątkiem porównania grup T12PR12 vs Pbo12PR48) stwierdzono znamienne niższe ryzyko ich wystąpienia wobec grupy kontrolnej. W przypadku badania *PROVE2* nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, podobnie w badaniu *Kumada 2011* ($p = 0,4272$).

Dodatkowo w badaniu *ADVANCE* zaznaczono, że pacjenci z grup z telaprewirem, którzy spełnili warunki do leczenia 24-tygodniowego i stwierdzono u nich SVR, obserwowani byli pod kątem wystąpienia nawrotu powyżej 24 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki leku (wyniki w tabeli powyżej dotyczą oceny nawrotu wirerii w tym 24 tygodniowym okresie). Jeden z 357 chorych obserwowany do 72. tygodnia (< 1%) miał potwierdzony późny nawrót po wczesnym zakończeniu leczenia w 12. tygodniu, grupy T8Pbo4PR24/48. Trzech innych miało wykrywalne RNA HCV < 25 IU/ml – u 2 RNA HCV było później niewykrywalne, a u 1 potwierdzenie poziomu RNA HCV nie było możliwe. Jeden pacjent miał stężenie RNA HCV > 20 mln IU/ml, ale analiza sekwencyjna (dolna granica wykrywalności około 1000 IU/ml) była niesatysfakcjonująca, wskazując na potencjalny błąd próby. W przypadku badania *PROVE2*, autorzy przedstawili również informacje o nawrocie wirerii u chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w 4. oraz 12. tygodniu leczenia – w podgrupie tej częstość występowania nawrotów wyniosła 7% (3/45 chorych). Ponadto, w grupach T12PR24, T12PR12 oraz T12P12, spośród 133 chorych uzyskujących SVR, u 118 kontynuowano obserwację przez 48 tygodni po zakończeniu leczenia. Dwóch spośród tych 133 chorych miało późny nawrót wirerii: jeden z nich (grupa T12PR24) zakończył leczenie w 65. dniu i wykryto u niego RNA HCV w 48. tygodniu po zakończeniu okresu terapii, kolejny (grupa T12PR12) zakończył leczenie w 60. dniu i wykryto u niego wirusowe RNA w 36. tygodniu po zakończeniu okresu terapii. U obu tych chorych potwierdzono nawrót tego samego genotypu wirusa za pomocą badań genetycznych.

Na poniższym wykresie zestawiono wyniki badania *ADVANCE* (grupa odpowiadająca zalecanemu leczeniu w zależności od odpowiedzi), a także wynik metaanalizy badań *PROVE1* oraz *PROVE2*, jak również wynik porównania grupy badania *PROVE1*, gdzie rybawiryna i interferon (obok telaprewiru podawanego przez 12 tygodni) były podawane przez 48 tygodni, z grupą kontrolną tego badania.

Wykres 25. Ryzyko wystąpienia nawrotu wiremii; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, PROVE1 oraz PROVE2.



Metaanaliza danych z obu badań *PROVE1* oraz *PROVE2* dała liczbowo zbliżony wynik do tego obserwowanego w przypadku badania *ADVANCE*, jednak nie był on znamieny statystycznie: RR = 0,33 (95% CI: 0,06; 1,89), $p = 0,2117$. W metaanalizie tej obserwowano jednak znamiennej heterogeniczność danych ($p = 0,098$), co spowodowało konieczność użycia modelu efektów losowych w obliczeniach – wynikała ona najprawdopodobniej z małej liczebności analizowanej grupy. Również zbliżony wynik do obserwowanego w badaniu *ADVANCE* uzyskano w przypadku porównania grupy z dłuższym schematem leczenia badania *PROVE1* z kontrolą (T12PR48 vs Pbo12PR48): RR = 0,26 (95% CI: 0,08; 0,83), NNT = 6 (95% CI: 3; 39), wynik ten był znamieny statystycznie.

2.6.4.1.6.1 Odsetek chorych z nawrotem wiremii w podgrupie pacjentów, którzy ukończyli pełen cykl leczenia

W badaniu *ADVANCE*, oprócz wyników dla całej grupy chorych, podano również dane dla podgrupy pacjentów którzy ukończyli pełny cykl leczenia. Dane na temat odsetka chorych, u których stwierdzono nawrót choroby w tej podgrupie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Odsetek chorych z nawrotem wirerii; podgrupa chorych którzy ukończyli leczenie; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie ADVANCE.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
ADVANCE	T12PR24/48	17/264 (6%)	Pbo12PR48	51/189 (27%)	0,24 (0,14; 0,40); NNT = 5 (4; 8)
	T8Pbo4PR24/48	18/247 (7%)			0,27 (0,16; 0,44); NNT = 6 (4; 8)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki uzyskane w podgrupie chorych, którzy ukończyli pełny cykl leczenia były podobne do tych obserwowanych w głównej analizie – w przypadku porównania obu grup zawierających schemat leczenia z telaprewirem, w porównaniu do kontroli ryzyko wystąpienia nawrotu choroby było znamiennie niższe: RR = 0,24 (95% CI: 0,14; 0,40), NNT = 5 (95% CI: 4; 8) dla porównania T12PR24/48 vs Pbo12PR48 oraz RR = 0,27 (95% CI: 0,16; 0,44), NNT = 6 (95% CI: 4; 8) dla porównania T8Pbo4PR24/48 vs Pbo12PR48.

2.6.4.1.7 Odsetek chorych z niepowodzeniem wirusologicznym leczenia

Niepowodzenie wirusologiczne (z ang. *virologic failure*) przedstawiono w badaniu ADVANCE. Ten punkt końcowy został zdefiniowany jako wystąpienie u chorych reguł przerwania leczenia, lub uzyskanie stężenia RNA HCV większego niż 1000 IU/ml w 12. tygodniu badania (nawet w przypadku gdy stężenie RNA HCV uległo zmniejszeniu o 2 log₁₀) czy wykrywalnego stężenia RNA HCV na końcu leczenia (tydzień 24 lub 48). Dane odnośnie odsetka chorych, u których odnotowano brak odpowiedzi na leczenie zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 50. Odsetek chorych z niepowodzeniem wirusologicznym; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie ADVANCE.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
ADVANCE	T12PR24/48	29*/363 (8%)	Pbo12PR48	116*/361 (32%)	0,25 (0,17; 0,36); NNT = 5 (4; 6)*
	T8Pbo4PR24/48	47*/364 (13%)			0,40 (0,30; 0,54); NNT = 6 (4; 8)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu ADVANCE, gdzie porównano dwie grupy zawierające w schemacie leczenia telaprewir, z grupą kontrolną gdzie lek ten nie był obecny, obserwowano znamiennie niższe (o około 75% oraz 60%) ryzyko wystąpienia niepowodzenia wirusologicznego w pierwszej z tych grup: ryzyko względne

wyniosło 0,25 (95% CI: 0,17; 0,36) dla porównania T12PR24/48 vs Pbo12PR48, oraz 0,40 (95% CI: 0,30; 0,54) dla porównania T8Pbo4PR24/48 vs Pbo12PR48, oba te wyniki były znamienne statystycznie. Wskaźniki NNT obliczone dla obu tych porównań wyniosły odpowiednio NNT = 5 (95% CI: 4; 6) oraz NNT = 6 (95% CI: 4; 8), co oznacza że lecząc 5 lub 6 chorych schematem leczenia zawierającym telaprewir zamiast standardowej terapii składającej się tylko z dwóch leków, unikniemy jednego dodatkowego przypadku niepowodzenia wirusologicznego. W badaniu *ADVANCE* zaznaczono ponadto, że częstość niepowodzenia leczenia była podobna (3%) w obu grupach z telaprewirem w trakcie fazy otrzymywania telaprewiru (do 12. tygodnia). Po 12. tygodniu częstość ta była wyższa w grupie T8Pbo4PR24/48 niż T12PR24/48 (10% vs 5%). Niepowodzenie leczenia było bardziej powszechne u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie HCV-1a niż HCV-1b.

2.6.4.1.8 Ocena jakości życia

Ocenę jakości życia przedstawiono tylko dla jednego badania – *ADVANCE*, w doniesieniu konferencyjnym *Younossi 2012*. Jakość życia chorych w tym badaniu została oceniona za pomocą kwestionariusza EQ-5D, którego wynik mieścił się w zakresie od 0 do 1. Chorzy oceniali swoją jakość życia w obrębie pięciu domen (ruchliwości, samoopieki, codziennej aktywności, oceny bólu/dyskomfortu oraz lęku/depresji). Ostateczny wynik był uzyskiwany przy uwzględnieniu wag specyficznych dla populacji Stanów Zjednoczonych. Odsetek chorych zgłaszających problemy w obrębie którejś z domen oraz średni wynik był obliczany podczas każdej z wizyt, które miały miejsce w tygodniach: 4, 12, 24, 36, 48 oraz 72. Dodatkowo, identyfikowano czynniki predykcyjne odnośnie jakości życia za pomocą wieloczynnikowej analizy regresji.

W ocenie jakości życia uwzględniono łącznie 722 chorych, analizując dane w obrębie populacji otrzymującej telaprewir przez 12 tygodni (a następnie terapię dwulekową przez 24 lub 48 tygodni w zależności od eRVR – schemat RGT obecny w grupie T12PR24/48), oraz w grupie kontrolnej (Pbo12PR48). Autorzy doniesienia przedstawili wyniki z grupy T12PR24/48 oddzielnie dla chorych kończących leczenie w 24. tygodniu (tutaj nazwana T12PR24) i oddzielnie dla chorych kontynuujących terapię do 48. tygodnia (tutaj T12PR48). Wyjściowe wartości EQ-5D (dopasowane pod względem płci oraz wieku) wyniosły 0,92 (grupa T12PR24), 0,90 (T12PR48) oraz 0,91 (Pbo12PR48, kontrola). Dla wszystkich analizowanych ramion wynik oceny jakości życia uległ pogorszeniu w ciągu pierwszych 12 tygodni terapii, następnie do tygodnia 72 (w przypadku grupy T12PR24 do tygodnia 36) wracały do wartości wyjściowych. Odsetek chorych zgłaszających problemy podczas oceny w 12 tygodniu był wysoki w obrębie domeny oceniającej codzienną aktywność, ból/dyskomfort oraz lęk/depresję w przypadku każdego z rozpatrywanych ramion.

W analizie wieloczynnikowej, nie stwierdzono by dodanie telaprewiru do terapii dwulekowej było czynnikiem predykcyjnym pogorszenia jakości życia w 12. tygodniu badania. W 72. tygodniu badania, po dopasowaniu ze względu na wyjściowy wynik EQ-5D, wiek, płeć, rasę, zaawansowaną chorobę wątroby, schorzenia dodatkowe oraz działania niepożądane, SVR była związana ($p < 0,0001$) z poprawą wyniku EQ-5D (obecna SVR – wynik 0,90, nieobecna – 0,86), z 4% różnicą, co oznaczało klinicznie istotną różnicę.

2.6.4.2 Ocena różnych schematów leczenia telaprewirem

2.6.4.2.1 Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)

Punkt końcowy, jakim był odsetek chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną rozumianą jako brak wykrywalnego stężenia RNA HCV po 24 tygodniach od podania ostatniej dawki leków stosowanych w poszczególnych schematach leczenia przedstawiono w badaniach *ILLUMINATE* oraz *C208*. Wyniki pierwszego z tych badań pozwoliły na ocenę trwałej odpowiedzi wirusologicznej w zależności od czasu zakończenia terapii rybawiryną oraz interferonem – porównano grupy, gdzie chorzy kończyli leczenie po 24 tygodniach (T12PR24) lub po 48 tygodniach (T12PR48), natomiast w drugim badaniu ocenie poddano zarówno różny schemat dawkowania telaprewiru (co 8 lub 12 godzin, dobową dawkę taką samą), jak również skojarzenie leczenia z różnym typem interferonu (α -2a vs α -2b).

Porównanie dwóch schematów leczenia telaprewirem z różnym czasem zakończenia terapii (T12PR24 vs T12PR48)

Takie porównanie przedstawiono w badaniu *ILLUMINATE*. Dane na temat odsetka chorych, którzy uzyskali SVR w każdej z rozpatrywanych grup zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 51. Odsetek chorych z SVR; porównanie dwóch schematów leczenia telaprewirem z różnym czasem zakończenia terapii; badanie ILLUMINATE.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>ILLUMINATE</i>	T12PR24	149/162 (92%)	T12PR48	140/160 (88%)	1,05 (0,98; 1,14); NS*
łącznie:			388/540** (72%)		

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane dla łącznej grupy ocenionej w badaniu ($n = 540$), na którą składają się grupy T12PR24 ($n = 162$), T12PR48 ($n = 160$), grupa otrzymująca terapię T12PR48 nie poddana randomizacji ($n = 118$), oraz grupa kończąca leczenie przed 20 tygodniem badania ($n = 100$);

NS nieistotne statystycznie.

W przypadku badania *ILLUMINATE* odsetki chorych uzyskujących SVR były podobne w grupie T12PR24 oraz T12PR48 – 92% oraz 88%, i prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego nie różniło się między nimi: RB = 1,05 (95% CI: 0,98; 1,14). Badanie to miało głównie na celu wykaza-

nie nie mniejszej skuteczności leczenia schematem T12PR24 w porównaniu do schematu T12PR48 – różnica w częstości występowania SVR pomiędzy tymi grupami podana przez autorów badania wyniosła 4 punkty procentowe (95% CI: -2; 11) i ponieważ przedział ufności nie zawierał ustalonego marginesu nie mniejszej skuteczności (-10,5%) udało się wykazać wspomnianą zależność. Ogółem, 72% chorych (388/540) uwzględnionych w badaniu uzyskało trwałą odpowiedź wirusologiczną. Zaznaczyć należy, że w badaniu *ILLUMINATE* randomizacji zostali poddani chorzy którzy uzyskali eRVR – a więc grupa, która według zalecanego schematu leczenia powinna je zakończyć po 24 tygodniach. Brak różnic pomiędzy grupami T12PR24 oraz T12PR48 przemawia więc za schematem RGT, gdyż dłuższe leczenie chorych z eRVR nie przynosi dodatkowego efekty terapeutycznego.

Porównanie dwóch schematów leczenia telaprewirem z różną częstością dawkowania oraz różnym rodzajem użytego interferonu

Wyniki dla opisywanego porównania przedstawiono w badaniu C208 i dane uzyskane z tej próby klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Odsetek chorych z SVR; porównanie różnych schematów leczenia telaprewirem; badanie C208.

Grupa	n/N (%)	Grupa	n/N (%)	RB (95% CI)*	RB (95% CI)* IFN α-2a vs IFN α-2b
T _{8h} 12P _{2a} R24/48	34/40 (85,0%)	T _{8h} 12P _{2b} R24/48	34/42 (81,0%)	1,05 (0,85; 1,31); NS	1,03 (0,89; 1,19); NS
T _{12h} 12P _{2a} R24/48	33/40 (82,5%)	T _{12h} 12P _{2b} R24/48	32/39 (82,1%)	1,01 (0,80; 1,26); NS	
RB (95% CI)*	1,03 (0,84; 1,28); NS	-	0,99 (0,79; 1,24); NS	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu C208 porównano dwa schematy leczenia oparte na telaprewirze, w których zastosowano dwa rodzaje interferonów - pegylowany interferon α-2a oraz pegylowany interferon α-2b. Nie wykazano, by rodzaj zastosowanego interferonu wpływał na prawdopodobieństwo uzyskania SVR: obliczona korzyść względna dla tego porównania wyniosła 1,05 (95% CI: 0,85; 1,31) dla schematu dawkowania co 8 godzin, oraz 1,01 (95% CI: 0,80; 1,26) dla schematu dawkowania co 12 godzin i wyniki te nie były znamienne statystycznie. Podobnie, nie wykazano znamienych statystycznie różnic w przypadku różnej częstości podawania telaprewiru – RB = 1,03 (95% CI: 0,84; 1,28) w grupie otrzymującej interferon α-2a, oraz RB = 0,99 (95% CI: 0,79; 1,24). Ogólnie, SVR w badaniu C208 uzyskało 95,3% chorych (122/128).

Ponieważ nie wykazano różnic pomiędzy dwoma różnymi częstościami podawania telaprewiru, wyniku dla obu grup (telaprewir podawany co 8 oraz co 12 godzin) spulowano w celu uzyskania grup o większej liczebności umożliwiającą porównanie skuteczności telaprewiru w zależności od użytego rodzaju interferonu. Wyniki tej analizy dały podobne wyniki co analiza w podgrupach przedstawiona powyżej – prawdopodobieństwo uzyskania SVR w przypadku zastosowania interferonu α -2a lub α -2b było podobne: RB = 1,03 (95% CI: 0,89; 1,19), wynik nie był znamieny statystycznie.

2.6.4.2.1.1 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wybranych czynników – badanie C208

W przypadku badania C208 przedstawiono również wyniki dotyczące SVR w wybranych podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na uzyskanie RVR lub przypisanie do grupy leczonej 24 lub 48 tygodni. Ponadto, przedstawiono ogółem odsetki chorych z SVR (bez podziału na poszczególne grupy leczenia) w podgrupach wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych. Dane uzyskane z tego badania zebrano w tabelach poniżej.

Tabela 53. Odsetek chorych z SVR na podstawie uzyskania RVR oraz przypisania do określonej grupy leczenia; porównanie różnych schematów leczenia telaprewirem; badanie C208.

Grupa	n/N (%)	Grupa	n/N (%)	RB (95% CI)*	RB (95% CI)* IFN α-2a vs IFN α-2b
Uzyskanie RVR					
T _{8h} 12P _{2a} R24/48	29/32 (90,6%)	T _{8h} 12P _{2b} R24/48	27/29 (93,1%)	0,97 (0,80; 1,18); NS	0,98 (0,87; 1,11); NS
T _{12h} 12P _{2a} R24/48	30/33 (90,9%)	T _{12h} 12P _{2b} R24/48	24/26 (92,3%)	0,98 (0,82; 1,21); NS	
RB (95% CI)*	1,00 (0,83; 1,20); NS	-	1,01 (0,83; 1,24); NS	-	-
Przypisanie do grupy otrzymującej leczenie przez 24 tygodnie					
T _{8h} 12P _{2a} R24/48	29/30 (96,7%)	T _{8h} 12P _{2b} R24/48	26/28 (92,9%)	1,04 (0,89; 1,26); NS	1,05 (0,96; 1,18); NS
T _{12h} 12P _{2a} R24/48	29/29 (100%)	T _{12h} 12P _{2b} R24/48	21/22 (95,5%)	1,05 (0,89; 1,26); NS	
RB (95% CI)*	0,97 (0,85; 1,13); NS	-	0,97 (0,80; 1,20); NS	-	-
Przypisanie do grupy otrzymującej leczenie przez 48 tygodni					
T _{8h} 12P _{2a} R24/48	5/6 (83,3%)	T _{8h} 12P _{2b} R24/48	7/10 (70,0%)	1,19 (0,58; 2,21); NS	1,01 (0,60; 1,50); NS
T _{12h} 12P _{2a} R24/48	3/4 (75,0%)	T _{12h} 12P _{2b} R24/48	8/9 (88,9%)	0,84 (0,33; 1,46); NS	
RB (95% CI)*	1,11 (0,53; 2,88); NS	-	0,79 (0,44; 1,34); NS	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotnie statystycznie.

Tabela 54. Odsetek chorych z SVR na podstawie określonych charakterystyk wyjściowych; porównanie różnych schematów leczenia telaprewirem; badanie C208.

Charakterystyka wyjściowa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Brak lub minimalne włóknienie wątroby			58/64 (91%)		
Włóknienie wrotne wątroby			44/56 (79%)		
Włóknienie przesłowe wątroby			29/37 (78%)		
Marskość wątroby			2/4 (50%)		
Stężenie HCV RNA $\geq 10^7$ IU/ml			24*/33 (73%)		
Stężenie HCV RNA $< 10^7$ IU/ml			109*/128 (85%)		

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotnie statystycznie.

Podobnie jak w analizie dla całej populacji chorych, analiza w podgrupach nie wykazała by schematy leczenia zawierające telaprewir oraz dwie różne formy interferonu (α -2a oraz α -2b), bądź schematy oparte na różnej częstotliwości podawania telaprewiru w ciągu doby różniły się znamienne między sobą pod względem prawdopodobieństwa uzyskania SVR podczas terapii. Odsetek chorych w podgrupach wyróżnionych ze względu na stopień włóknienia wątroby i wyjściową wiramię był zbliżony do tego obserwowanego w populacji ogólnej. Wśród chorych z marskością wartość ta była niższa, ale podgrupa była mało liczna ($n = 4$), co uniemożliwia wiarygodne oszacowanie

Ponadto w badaniu C208 zaznaczono, że wśród 29 chorych przydzielonych do 48 tygodni terapii, częstość uzyskiwania SVR była znacznie wyższa u chorych którzy ukończyli terapię – 89% (17/19). Spośród tych 19 chorych, u 17 stwierdzono niewykrywalne stężenie RNA HCV w 6 tygodniu, a u 2 – w ósmym tygodniu leczenia. Chorzy którzy uzyskali niewykrywalne stężenie RNA HCV w 8 tygodniu leczenia uzyskali następnie SVR, podczas gdy dwoje chorych z grupy z niewykrywalnym RNA HCV w 6 tygodniu leczenia nie uzyskało tego punktu końcowego (ponadto u jednego z nich nastąpił również nawrót choroby). W badaniu zaznaczono również, że jeden chorych z mutacją o której wiadomo, że może zmniejszać odpowiedź na terapię telaprewirem (mutacja R155K) uzyskał SVR.

2.6.4.2.1.2 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wybranych czynników – badanie ILLUMINATE

Analizę odpowiedzi SVR w podgrupach wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych badania ILLUMINATE przedstawiono w tabeli poniżej, pogrubioną czcionką zaznaczając znamienne statystycznie wyniki. Zamieszczono w niej również ogólny odsetek chorych uzyskujących SVR w określonych podgrupach.

Tabela 55. Odsetek chorych z SVR wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk; badanie ILLUMINATE.

Charakterystyka wyjściowa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Uzyskanie szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (RVR)					
Uzyskanie RVR	T12PR24	149/162 (92%)	T12PR48	139/159 (87%)	1,05 (0,98; 1,14); NS
		łącznie**: 317/389 (81%)			
Brak RVR	T12PR24	0/0 (0%)	T12PR48	1/1 (100%)	-
		łącznie**: 71/151 (47%)			
Wskaźnik masy ciała					
BMI < 25	T12PR24	42/44 (95%)	T12PR48	51/60 (85%)	1,12 (0,98; 1,30); NS

Charakterystyka wyjściowa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
					łącznie**: 125/177 (71%)
BMI ≥ 25 < 30	T12PR24	51/56 (90%)	T12PR48	43/49 (88%)	1,04 (0,90; 1,22); NS
					łącznie**: 135/188 (72%)
BMI ≥ 30	T12PR24	55/61 (90%)	T12PR48	43/49 (88%)	1,03 (0,89; 1,21); NS
					łącznie**: 127/174 (73%)
Chorzy bez danych dotyczących BMI	T12PR24	1/1 (100%)	T12PR48	0/0 (0%)	NS
					łącznie**: 1/1 (100%)
Genotyp wirusa					
HCV 1a	T12PR24	103/115 (90%)	T12PR48	103/117 (88%)	1,02 (0,92; 1,12); NS
					łącznie**: 273/388 (70%)
HCV 1b	T12PR24	45/46 (98%)	T12PR48	37/43 (86%)	1,14 (1,01; 1,35); NNT = 9 (4; 153)
					łącznie**: 112/149 (75%)
HCV 1 o nieznanym genotypie	T12PR24	1 (1%)	T12PR48	0	NS
					łącznie**: 3/540 (1%)
Włóknienie wątroby					
Brak bądź minimalne włóknienie wątroby lub włóknienie wrotne	T12PR24	118/124 (95%)	T12PR48	111/127 (87%)	1,09 (1,01; 1,19); NNT = 13 (7; 125)
					łącznie**: 294/391 (75%)
Włóknienie przęsłowe bądź marskość	T12PR24	31/38 (82%)	T12PR48	29/33 (88%)	0,93 (0,74; 1,16); NS
					łącznie**: 94/149 (63%)
Rasa					
Rasa biała	T12PR24	126/135 (93%)	T12PR48	114/131 (87%)	1,07 (0,99; 1,17); NS
					łącznie**: 315/427 (74%)
Rasa czarna	T12PR24	15/17 (88%)	T12PR48	15/17 (88%)	1,00 (0,73; 1,37); NS
					łącznie**: 44/73 (60%)
Rasa azjatycka lub inna	T12PR24	8/10 (80%)	T12PR48	11/12 (92%)	0,87 (0,53; 1,30); NS
					łącznie**: 29/40 (72%)

Charakterystyka wyjściowa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Pochodzenie etniczne					
Latynoskie pochodzenie etniczne	T12PR24	17/18 (94%)	T12PR48	9/11 (82%)	1,15 (0,87; 1,82); NS
	łącznie**: 36/54 (67%)				
Brak latynoskiego pochodzenia etnicznego	T12PR24	129/140 (92%)	T12PR48	128/146 (88%)	1,05 (0,97; 1,14); NS
	343/473 (73%)				
Brak danych na temat pochodzenia etnicznego	T12PR24	3/4 (75%)	T12PR48	3/3 (100%)	0,80 (0,34; 2,29); NS
	łącznie**: 9/13 (69%)				
Obecność cukrzycy					
Cukrzyca	T12PR24	6/8 (75%)	T12PR48	4/5 (80%)	0,94 (0,48; 2,11); NS
	łącznie**: 16/35 (46%)				
Brak cukrzycy	T12PR24	143/154 (93%)	T12PR48	136/155 (88%)	1,06 (0,98; 1,15); NS
	łącznie**: 372/505 (74%)				

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane dla łącznej grupy ocenionej w badaniu (n = 540), na którą składają się grupy T12PR24 (n = 162), T12PR48 (n = 160), grupa otrzymująca terapię T12PR48 nie poddana randomizacji (n = 118), oraz grupa kończąca leczenie przed 20 tygodniem badania (n = 100);

NS nieistotne statystycznie.

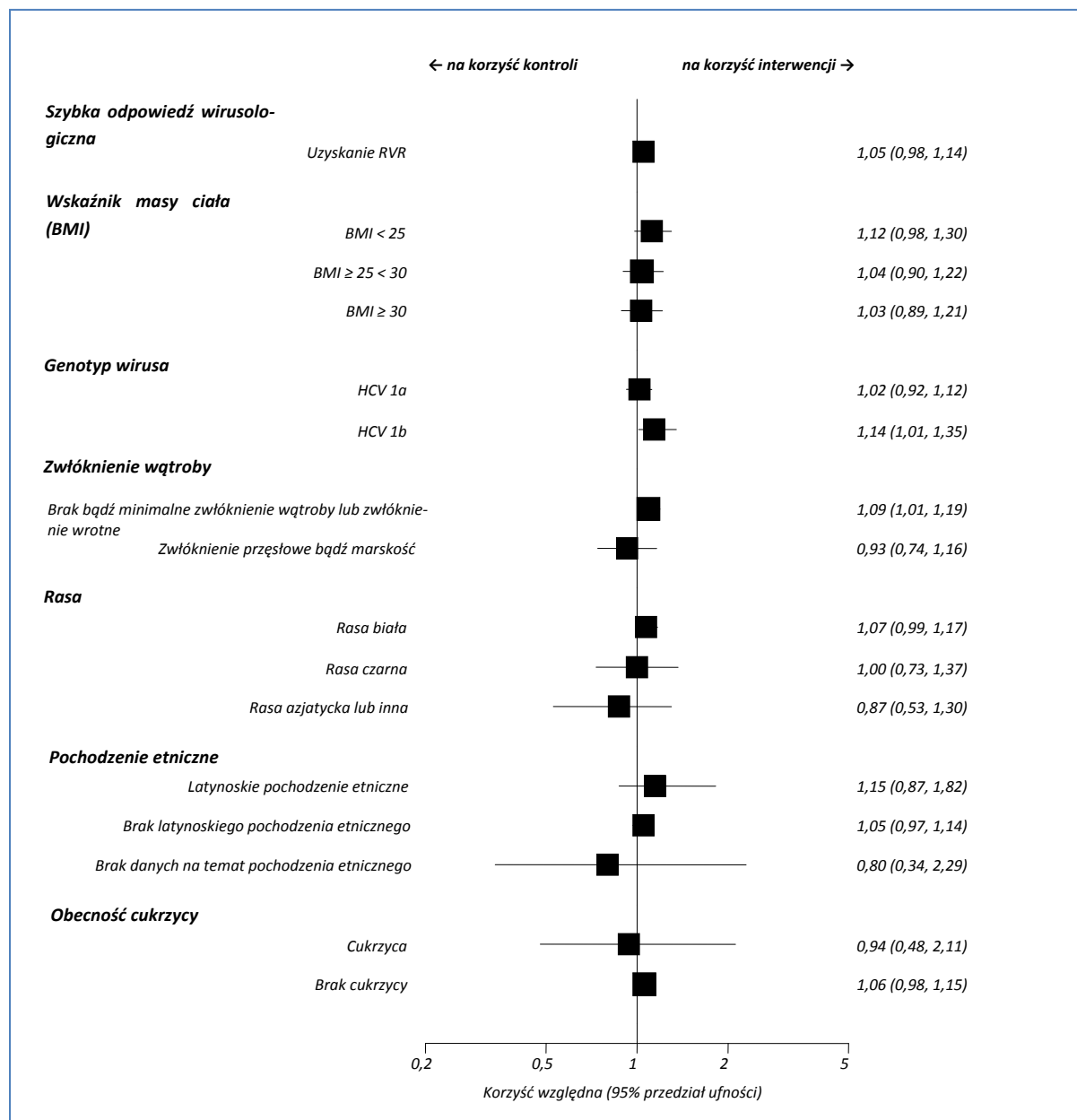
Analiza prawdopodobieństwa uzyskania SVR wykonana w podgrupach wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych w większości przypadków potwierdziła obserwacje z analizy dla całej populacji – prawdopodobieństwo uzyskania SVR było podobne w grupach T12PR24 oraz T12PR48 w większości przeprowadzonych porównań, jedynie dla podgrup z genotypem wirusa HCV 1b oraz brakiem bądź minimalnym włóknieniem wątroby lub włóknieniem wrotnym – korzyść względna wystąpienia SVR pomiędzy grupami T12PR24 vs T12PR48 odpowiednio dla tych porównań wyniosła 1,14 (95% CI: 1,01; 1,35); NNT = 9 (95% CI: 4; 153) oraz 1,09 (95% CI: 1,01; 1,19); NNT = 13 (95% CI: 7; 125), wyniki te były znamienne statystycznie, choć na granicy istotności statystycznej. Wyniki analizy wykonanej przez autorów badania nie potwierdziły tych obserwacji – autorzy stwierdzili że genotyp wirusa nie miał wpływu na wynik leczenia, nie wspomniano również by wpływ na terapię miało minimalne bądź wrotne włóknienie wątroby (zaznaczono przy tym, że różnice pomiędzy schematami leczenia w podgrupie chorych z przeszłym włóknieniem bądź marskością nie były znamienne statystycznie).

W badaniu *ILLUMINATE* zaznaczono dodatkowo, że ogółem 69% chorych z wyjściowo wysoką wiremią (8×10^5 IU/ml) uzyskało SVR. Spośród chorych z eRVR, wyjściowa wiremia nie była czynnikiem

predykcyjnym SVR – trwałą odpowiedź wirusologiczną w tej grupie chorych uzyskało prawie 90% pacjentów z wysoką wiremią. Ogółem 63% chorych z włóknieniem przęsłowym bądź marskością uzyskało SVR, natomiast 74% chorych rasy białej oraz 60% czarnej, co było znamiennej różnicą ($p = 0,02$).

Wyniki analizy podgrup z badania *ILLUMINATE* przedstawiono również na wykresie poniżej.

Wykres 26. Prawdopodobieństwo uzyskania SVR w określonych podgrupach chorych; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie Kumada 2011.



2.6.4.2.2 Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR)

Uzyskanie przez chorych szybkiej odpowiedzi wirusologicznej (z ang. *rapid virological response*, RVR) było punktem końcowym, który oceniono w badaniach C208 oraz ILLUMINATE i odpowiedź ta została zdefiniowana jako brak wykrywalnego stężenia HCV RNA w 4. tygodniu leczenia.

Porównanie dwóch schematów leczenia telaprewirem z różnym czasem zakończenia terapii (T12PR24 vs T12PR48)

Porównanie dwóch schematów leczenia z różnym czasem zakończenia terapii przedstawiono w badaniu ILLUMINATE. Dane dotyczące odsetka chorych, u których odnotowano szybką odpowiedź wirusologiczną, zarówno w grupach poddanych randomizacji jak również w całej analizowanej populacji, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Odsetek chorych z RVR; porównanie dwóch schematów leczenia telaprewirem z różnym czasem zakończenia terapii; badanie ILLUMINATE.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
ILLUMINATE	T12PR24	162/162 (100%)	T12PR48	159/160 (99%)	1,01 (0,98; 1,03); NS
Łącznie:			389/540** (72%)		

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane dla łącznej grupy ocenionej w badaniu (n = 540), na którą składają się grupy T12PR24 (n = 162), T12PR48 (n = 160), grupa otrzymująca terapię T12PR48 nie poddana randomizacji (n = 118), oraz grupa kończąca leczenie przed 20 tygodniem badania (n = 100);

NS - nieistotne statystycznie.

W badaniu ILLUMINATE nie stwierdzono by prawdopodobieństwo uzyskania szybkiej odpowiedzi wirusologicznej różniło się pomiędzy grupami otrzymującymi terapię do 24. tygodnia lub do 48. tygodnia – RB = 1,01 (95% CI: 0,98; 1,03) co nie było znamienym statystycznie wynikiem. Częstość występowania RVR była wysoka i wyniosła 72% dla całej analizowanej populacji (389/540). Brak różnic dla tego punktu końcowego, gdzie oceniano chorych po 4 tygodniach terapii, wskazuje na dobre zbalansowanie cech pomiędzy grupami wyodrębnionymi w 20. tygodniu w wyniku randomizacji.

Porównanie dwóch schematów leczenia telaprewirem z różną częstością dawkowania oraz różnym rodzajem użytego interferonu

To porównanie przedstawiono w badaniu C208, gdzie oceniono częstość występowania RVR u chorych otrzymujących schemat leczenia z telaprewirem podawanym co 8 lub 12 godzin, wraz z interferonem α -2a lub α -2b. Dane na temat odsetka chorych uzyskujących szybką odpowiedź wirusologiczną w ramach grup analizowanych w tym badaniu zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 57. Odsetek chorych z RVR; porównanie różnych schematów leczenia telaprewirem; badanie C208.

grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	RB (95% CI)*	RB (95% CI)* IFN α -2a vs IFN α -2b
T _{8h} 12P _{2a} R24/48	32/40 (80,0%)	T _{8h} 12P _{2b} R24/48	29/42 (69,0%)	1,16 (0,89; 1,53); NS	1,20 (0,998; 1,454); NS
T _{12h} 12P _{2a} R24/48	33/40 (82,5%)	T _{12h} 12P _{2b} R24/48	26/39 (66,7%)	1,24 (0,95; 1,66); NS	
RB (95% CI)*	0,97 (0,77; 1,22); NS	-	1,04 (0,76; 1,42); NS	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Wyniki badania C208 wskazują na podobne prawdopodobieństwo uzyskania RVR w grupie chorych otrzymujących terapię w której zastosowano pegylowany interferon α -2a oraz pegylowany interferon α -2b, co wskazuje na podobną skuteczność terapii opartej na obu rodzajach interferonów, podobnie nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami, gdzie telaprewir podawano trzy razy dziennie lub dwa razy dziennie (przy zachowaniu takiej samej dawki dobowej). Brak różnic pomiędzy grupami z telaprewirem podawanym z różną częstością umożliwiły zsumowanie wyników uzyskanych w obu tych grupach i porównanie skuteczności leczenia dla dwóch różnych rodzajów interferonów w większej populacji – wynik tej analizy również wskazuje na brak wpływu rodzaju interferonu na wynik leczenia, choć zbliżał się do granicy istotności statystycznej: RB = 1,20 (95% CI: 0,998; 1,454), natomiast częstość występowania RVR w grupie interferonu α -2a wyniosła 81,3%, w grupie interferonu α -2b – 67,9%. Autorzy badania podali również, że częstość występowania SVR w połączonej grupie otrzymującej telaprewir co 8 godzin była podobna do tej w grupie gdzie lek ten administrowano co 12 godzin (74,4% vs 74,7%).

2.6.4.2.2.1 Poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna (eRVR)

Ten punkt końcowy przedstawiono w badaniu *ILLUMINATE*. Poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna (z ang. *extended rapid virological response*, eRVR) została w nim zdefiniowana jako odnotowanie braku wirusowego HCV RNA zarówno w 4., jak również w 12. tygodniu badania. Dane na temat odsetka chorych uzyskujących eRVR w poszczególnych grupach poddanych randomizacji, a także w całej grupie chorych poddanych leczeniu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Odsetek chorych uzyskujących eRVR; porównanie dwóch schematów leczenia telaprewirem z różnym czasem zakończenia terapii; badanie ILLUMINATE.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
ILLUMINATE	T12PR24	162/162 (100%)	T12PR48	159/160 (99%)	1,01 (0,98; 1,03); NS
Łącznie:		352/540** (65%)			

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane dla łącznej grupy ocenionej w badaniu (n = 540), na którą składają się grupy T12PR24 (n = 162), T12PR48 (n = 160), grupa otrzymująca terapię T12PR48 nie poddana randomizacji (n = 118), oraz grupa kończąca leczenie przed 20 tygodniem badania (n = 100);

NS nieistotne statystycznie.

W badaniu ILLUMINATE nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, gdzie chorzy kończyli terapię po 24. lub 48. tygodniach leczenia – RB = 1,01 (95% CI: 0,98; 1,03). Brak różnic pomiędzy tymi grupami wskazuje na zasadność dobre zbalansowanie chorych w wyniku późniejszej randomizacji, gdyż ocena tego punktu końcowego została wykonana przed losowym podzieleniem chorych na dwie grupy.

2.6.4.2.3 Niewykrywalne stężenie RNA HCV w określonych punktach czasowych badania ILLUMINATE

W przypadku badania ILLUMINATE autorzy przedstawili informacje o odsetku chorych uzyskujących niewykrywalne stężenie RNA HCV na końcu leczenia, oraz po 72 tygodniach od momentu rozpoczęcia leczenia (w tym drugim przypadku przedstawiono jedynie dane dla grupy chorych uzyskujących eRVR). Dane te zestawiono w tabeli poniżej, zarówno dla poszczególnych grup, jak również ogólnie dla ocenianej populacji.

Tabela 59. Odsetek chorych uzyskujących niewykrywalne stężenie RNA HCV w określonych punktach czasowych badania; badanie ILLUMINATE.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Niewykrywalne stężenie RNA HCV na końcu leczenia (ETR)					
ILLUMINATE	T12PR24	159/162 (98%)	T12PR48	154/160 (96%)	1,02 (0,98; 1,07); NS
łącznie:		469/540 [^] (87%)			
Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 72. tygodniu od rozpoczęcia terapii					
ILLUMINATE	T12PR24	141*/162** (87,0%)	T12PR48	139*/159** (87,5%)	1,00 (0,91; 1,09); NS
łącznie:		377/540 [^] (70%)			

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** liczebność dotyczy podgrupy chorych którzy uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną;

[^] dane dla łącznej grupy ocenionej w badaniu (n = 540), na którą składają się grupy T12PR24 (n = 162), T12PR48 (n = 160), grupa otrzymująca terapię T12PR48 nie poddana randomizacji (n = 118), oraz grupa kończąca leczenie przed 20 tygodniem badania (n = 100);

NS nieistotne statystycznie.

W badaniu ILLUMINATE nie stwierdzono różnic w prawdopodobieństwie uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV zarówno na końcu leczenia, jak również po 72 tygodniach leczenia w grupach otrzymujących schemat leczenia trwający do 24 lub 48 tygodni. Autorzy badania podali, że różnice odsetka chorych uzyskujących niewykrywalne stężenie RNA HCV w 72. tygodniu od rozpoczęcia leczenia pomiędzy tymi grupami wyniosły -0,5 punktów procentowych (95% CI: -7,7; 6,8). W całej populacji ocenianych chorych, odsetek pacjentów z niewykrywalnym RNA HCV na końcu leczenia wyniósł 87% (469/54), natomiast w 72. tygodniu od rozpoczęcia leczenia wyniósł 70% (377/540). Obserwacje te wskazują na zasadność stosowania schematu RGT (zalecanego w charakterystyce produktu leczniczego), gdyż u chorych z eRVR wydłużenie leczenia z 24 do 48 tygodni nie przyniosło dodatkowych korzyści klinicznych.

2.6.4.2.4 Niewykrywalne stężenie RNA HCV w określonych punktach czasowych badania C208

W tabeli poniżej zestawiono odsetki chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w określonym czasie badania – po 12, 20, 24 tygodniach oraz na końcu leczenia (24 lub 48 tygodni). W badaniu wyróżniono grupy umożliwiające porównanie schematów leczenia zawierających telaprewir podawany co 8 lub 12 godzin (przy zachowaniu takiej samej dawki dobowej), oraz porównanie schematów leczenia zawierających dwa różne rodzaje interferonu α -2a oraz α -2b. Dane dotyczące odsetka chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w określonych punktach czasowych tego badania zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Odsetek chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w określonych punktach czasowych badania; porównanie różnych schematów leczenia telaprewirem; badanie C208.

grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	RB (95% CI)*	RB (95% CI)* IFN α-2a vs IFN α-2b
Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 12. tygodniu leczenia					
T _{8h} 12P _{2a} R24/48	37/40 (92,5%)	T _{8h} 12P _{2b} R24/48	39/42 (92,9%)	1,00 (0,85; 1,16); NS	0,98 (0,87; 1,11); NS
T _{12h} 12P _{2a} R24/48	33/40 (82,5%)	T _{12h} 12P _{2b} R24/48	33/39 (84,6%)	0,98 (0,78; 1,21); NS	
RB (95% CI)*	1,12 (0,94; 1,37); NS	-	1,10 (0,93; 1,33); NS	-	-
Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 20. tygodniu leczenia					
T _{8h} 12P _{2a} R24/48	35/40 (87,5%)	T _{8h} 12P _{2b} R24/48	36/42 (85,7%)	1,02 (0,84; 1,24); NS	1,06 (0,92; 1,23); NS
T _{12h} 12P _{2a} R24/48	33/40 (82,5%)	T _{12h} 12P _{2b} R24/48	29/39 (74,4%)	1,11 (0,87; 1,44); NS	
RB (95% CI)*	1,06 (0,87; 1,31); NS	-	1,15 (0,92; 1,48); NS	-	-
Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 24. tygodniu leczenia					
T _{8h} 12P _{2a} R24/48	36/40 (90,0%)	T _{8h} 12P _{2b} R24/48	37/42 (88,1%)	1,02 (0,86; 1,22); NS	1,03 (0,89; 1,19); NS
T _{12h} 12P _{2a} R24/48	32/40 (80,0%)	T _{12h} 12P _{2b} R24/48	30/39 (76,9%)	1,04 (0,81; 1,34); NS	
RB (95% CI)*	1,13 (0,93; 1,40); NS	-	1,15 (0,93; 1,45); NS	-	-
Niewykrywalne stężenie RNA HCV na końcu leczenia					
T _{8h} 12P _{2a} R24/48	37/40 (92,5%)	T _{8h} 12P _{2b} R24/48	37/42 (88,1%)	1,05 (0,89; 1,25); NS	1,06 (0,95; 1,19); NS
T _{12h} 12P _{2a} R24/48	37/40 (92,5%)	T _{12h} 12P _{2b} R24/48	34/39 (87,2%)	1,06 (0,90; 1,28); NS	
RB (95% CI)*	1,00 (0,86; 1,17); NS	-	1,01 (0,84; 1,22); NS	-	-

W próbie C208, gdzie porównano dwie grupy otrzymujące terapię trójlekową z telaprewirem, ale w których zastosowano różne rodzaje interferonów (α-2a lub α-2b), nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy obydwoema schematami leczenia, co sugeruje brak istotnego wpływu zastosowanego typu interferonu na wynik leczenia. Podobnie, nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami otrzymującymi telaprewir co 8 oraz 12 godzin. Odsetek chorych uzyskujących niewykrywalne stężenie RNA HCV w tygodniach od 4 do 20 wyniósł 68% ogółem, 75% (30/40) w grupie T_{8h}12P_{2a}R24/48, 66,7% (28/42) w grupie T_{8h}12P_{2b}R24/48, 72,5% (29/40) w grupie T_{12h}12P_{2a}R24/48 oraz 56,4% (22/39) w grupie T_{12h}12P_{2b}R24/48. W badaniu C208 autorzy podali również odsetek cho-

rych, którzy uzyskali stężenie RNA HCV < 25 IU/ml; w poszczególnych grupach badania wyniósł on 95,0% (grupa T_{8h}12P_{2a}R24/48), 92,9% (grupa T_{8h}12P_{2b}R24/48), 90,0% (grupa T_{12h}12P_{2a}R24/48) oraz 87,2% (grupa T_{12h}12P_{2b}R24/48).

Podobne wnioski uzyskano analizując połączone grupy otrzymujące telaprewir co 8 lub 12 godzin, co umożliwiło porównanie grup otrzymujących schemat leczenia w którym zastosowano interferon α-2a lub α-2b – nie stwierdzono by rodzaj zastosowanego interferonu wpływał na prawdopodobieństwo uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV w kolejnych tygodniach badania.

2.6.4.2.5 Odsetek chorych z przełomem wirusologicznym

Wystąpienie przełomu wirusologicznego (z ang. *viral breakthrough*) podczas terapii oceniano w badaniu C208. Oceniany punkt końcowy zdefiniowano jako wystąpienie zwiększenia stężenia RNA HCV o 1 log₁₀ od najniższej odnotowanej wartości, lub odnotowanie stężenia RNA HCV powyżej 100 IU/ml u chorych ze stężeniem RNA HCV < 25 IU/ml. Dane na temat odsetka chorych, u których wystąpił przełom choroby przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Odsetek chorych z przełomem wirusologicznym w określonych punktach czasowych badania; porównanie różnych schematów leczenia telaprewirem; badanie C208.

grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	RR (95% CI)*	RR (95% CI)* IFN α-2a vs IFN α-2b
T _{8h} 12P _{2a} R24/48	1/40 (2,5%*)	T _{8h} 12P _{2b} R24/48	6/42 (14%*)	0,18 (0,03; 1,04); NS	0,41 (0,14; 1,16)
T _{12h} 12P _{2a} R24/48	3/40 (7,5%*)	T _{12h} 12P _{2b} R24/48	4/39 (1%*)	0,73 (0,19; 2,76); NS	
RB (95% CI)*	0,33 (0,05; 2,22); NS	-	1,39 (0,45; 4,34); NS	-	-

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu C208 porównano dwa schematy leczenia zawierające telaprewir, jednak różniące się rodzajem zastosowanego interferonu – w jednej z grup był to pegylowany interferon α-2a, w drugiej – pegylowany interferon α-2b, bądź częstością podawania telaprewiru (co 8 lub 12 godzin, przy zachowaniu takiej samej dawki dobowej). Ryzyko wystąpienia przełomu wirusologicznego było podobne w przypadku obu interferonów, co sugeruje że rodzaj zastosowanego interferonu nie odgrywa istotnej roli w efektywności danego schematu leczenia. Podobnie, nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy grupami gdzie telaprewir stosowano z różną częstością (co 8 lub 12 godzin). Podobne wyniki uzyskano łącząc dane z obu grup otrzymujących telaprewir co 8 lub 12 godzin, co pozwoliło na porównanie wpływu rodzaju interferonu na ryzyko wystąpienia przełomu wirusologicznego w lic-

niejszej grupie chorych – nie stwierdzono różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienie tego punktu końcowego.

W badaniu tym zaznaczono ponadto, że ogółem częstość występowania przetomu wirusologicznego wyniosła 8,7% (14 chorych łącznie we wszystkich analizowanych grupach) i występowała częściej u chorych z genotypem 1a (11/14, 79%), niż u tych z genotypem 1b (3/14, 21%).

2.6.4.2.6 Odsetek chorych z nawrotem wirerii

Nawrót wirerii był punktem końcowym, który oceniono w badaniach *ILLUMINATE* oraz *C208*. W obu tych badaniach nawrót choroby zdefiniowano jako odnotowanie wykrywalnego stężenia RNA HCV w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia u chorych, którzy na końcu terapii charakteryzowali się niewykrywalnym stężeniem RNA HCV.

Porównanie dwóch schematów leczenia telaprewirem z różnym czasem zakończenia terapii (T12PR24 vs T12PR48)

To porównanie wykonano w ramach badania *ILLUMINATE*, gdzie porównano dwa schematy leczenia zawierające telaprewir – w pierwszym chorzy kończyli terapię po 24 tygodniach, natomiast w drugim – po 48 tygodniach. Odsetek chorych z nawrotem wirerii w obu tych grupach zestawiono w tabeli poniżej, wraz z odsetkiem chorych w całej ocenianej populacji, u których stwierdzono nawrót.

Tabela 62. Odsetek chorych z nawrotem wirerii; porównanie dwóch schematów leczenia telaprewirem z różnym czasem zakończenia terapii; badanie ILLUMINATE.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
	Grupa	n/N** (%)	Grupa	n/N** (%)	
<i>ILLUMINATE</i>	T12PR24	9/159 (6%)	T12PR48	4/154 (3%)	2,18 (0,73; 6,57); NS*
	łącznie:			37/469 [^] (8%)	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** podane liczebności dotyczą chorych, którzy na końcu leczenia charakteryzowali się brakiem obecności wirusowego RNA;

[^] dane dla łącznej grupy ocenionej w badaniu, na którą składają się grupy T12PR24, T12PR48, grupa otrzymująca terapię T12PR48 nie poddana randomizacji, oraz grupa kończąca leczenie przed 20 tygodniem badania;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *ILLUMINATE* nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy chorymi kończącymi terapię po 24 tygodniach leczenia a tymi leczonymi przez 48 tygodni w ryzyku wystąpienia nawrotu wirerii: RR = 2,18 (95% CI: 0,73; 6,57), wynik nieznamieny statystycznie. W całej analizowanej grupie chorych odsetek chorych z nawrotem wirerii wyniósł 8% (37/469).). Brak różnic pomiędzy tymi grupami uzasadnia stosowanie schematu RGT, zalecanego w charakterystyce produktu

leczniczego – u chorych z eRVR wydłużenie leczenia do 48 tygodni nie przyniosło dodatkowych korzyści klinicznych.

Porównanie dwóch schematów leczenia telaprewirem z różną częstością dawkowania oraz różnym rodzajem użytego interferonu

Grupy w których zastosowano różną częstość dawkowania telaprewiru (co 8 oraz 12 godzin) oraz różne rodzaje interferonów (α -2a oraz α -2b) rozpatrywano w badaniu C208. Dane uzyskane z tego badania zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 63. Odsetek chorych z nawrotem wiremii; porównanie różnych schematów leczenia telaprewirem; badanie C208.

grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	RR (95% CI)	RR (95% CI)* IFN α -2a vs IFN α -2b
T _{8h} 12P _{2a} R24/48	3/37 (8%*)	T _{8h} 12P _{2b} R24/48	2/37 (5%*)	1,50 (0,32; 7,22); NS	1,92 (0,55; 6,82); NS
T _{12h} 12P _{2a} R24/48	3/37 (8%*)	T _{12h} 12P _{2b} R24/48	1/34 (3%*)	2,76 (0,42; 18,82); NS	
RB (95% CI)*	1,00 (0,24; 4,12); NS	-	1,84 (0,25; 13,72); NS	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Zarówno porównanie grup z różną częstością podawania telaprewiru, jak również grup w których zastosowano różne rodzaje interferonu nie dało znamienych rezultatów, co świadczy o podobnym ryzyku wystąpienia nawrotu choroby w przypadku zastosowania wspomnianych schematów leczenia. Również w przypadku, gdy połączono dane dla grup z różną częstością stosowania telaprewiru w celu oceny różnic pomiędzy schematami leczenia zawierającymi interferon α -2a oraz α -2b, nie stwierdzono by rodzaj zastosowanego interferonu wpływał na ryzyko wystąpienia nawrotu choroby: RR = 1,92 (95% CI: 0,55; 6,82).

2.6.4.2.7 Odsetek chorych z niepowodzeniem wirusologicznym

Odsetek chorych z niepowodzeniem wirusologicznym (z ang. *virological failure*) przedstawiono w badaniu *ILLUMINATE* i ten punkt końcowy zdefiniowano jako uzyskanie stężenia RNA HCV większego niż 1000 IU/ml w 4. tygodniu leczenia, zmniejszenie stężenia RNA HCV od wartości wyjściowej o mniej niż 2 log₁₀ w 12. tygodniu leczenia, lub wykrycie RNA HCV w okresie pomiędzy 24. a 36. tygodniem leczenia. Dane dotyczące odsetka chorych, u których odnotowano brak odpowiedzi na leczenie w poszczególnych grupach, jak również odsetek chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie w populacji ogólnej, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64. Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie; porównanie dwóch schematów leczenia telaprewirem z różnym czasem zakończenia terapii; badanie ILLUMINATE.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
ILLUMINATE	T12PR24	3*/162** (2%)	T12PR48	5*/159** (3%)	0,59 (0,16; 2,19) p = 0,22
łącznie:			43*/540^ (8%)		

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane dotyczą chorych, którzy uzyskali poszerzoną szybką odpowiedź wirusologiczną, przedstawiony odsetek dotyczy osób spełniających zarówno kryteria braku odpowiedzi na leczenie, jak również kryteria reguł przerwania leczenia;

^ dane dla łącznej grupy ocenionej w badaniu (n = 540), na którą składają się grupy T12PR24 (n = 162), T12PR48 (n = 160), grupa otrzymująca terapię T12PR48 nie poddana randomizacji (n = 118), oraz grupa kończąca leczenie przed 20 tygodniem badania (n = 100).

W badaniu ILLUMINATE, gdzie porównano dwie grupy ze schematem leczenia opartym na telaprewirze, różniące się jednak czasem trwania terapii dwulekowej po zakończeniu 12-tygodniowego okresu stosowania telaprewiru (12 tygodnie vs 36 tygodni), nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami: RB = 0,59 (95% CI: 0,16; 2,19); p = 0,22. Brak różnic pomiędzy tymi grupami wskazuje na zasadność stosowania schematu RGT – u chorych z eRVR wydłużenie leczenia z 24 do 48 tygodni nie przyniosło dodatkowych korzyści klinicznych. Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie w całej ocenianej populacji wyniósł 8% (43/540).

2.6.5 Bezpieczeństwo – badania RCT

Ocenę bezpieczeństwa stosowania telaprewiru u pacjentów wcześniej nieleczonych, przewlekle zakażonych HCV-1 przeprowadzono na podstawie sześciu badań z randomizacją, ADVANCE (opisane w publikacji Jacobson 2011, dodatkowe dane przedstawiono w suplemencie zamieszczonym na stronie wydawnictwa), PROVE1 (publikacja McHutchison 2009), PROVE2 (dane pochodzą z publikacji Hézode 2009 oraz suplementu), Kumada 2011 oraz badań C208 (publikacja Marcellin 2011) i ILLUMINATE (Sherman 2011).

W badaniach ADVANCE, PROVE1 i PROVE2 porównywano stosowanie telaprewiru w skojarzeniu z peg-interferonem α -2a i rybawiryną ze standardową terapią (peg-IFN i rybawiryna). Próba kliniczna Kumada 2011 przedstawia takie samo porównanie, ale zamiast peg-IFN α -2a chorzy otrzymywali peg-IFN α -2b. Natomiast próba C208 miała na celu porównanie skojarzenia telaprewiru z dwoma różnymi peg-interferonami, α -2a i α -2b, oraz dwóch różnych dawek telaprewiru, 750 mg co 8 godzin i 1125 mg co 12 godzin (przy zachowaniu takiej samej dawki dobowej). Badanie ILLUMINATE porównywało dwa schematy leczenia telaprewirem – taki, w którym chorzy z eRVR kończyli leczenie po 24 tygodniach (T12PR24), lub po 48 (T12PR48), w analizie przedstawiono również wyniki dla całej analizowanej grupy tego badania.

W poszczególnych badaniach przedstawiano dane dotyczące działań niepożądanych, które wystąpiły u określonego odsetka pacjentów w jednej z grup – u przynajmniej 10%, 15%, 15% i 20% chorych odpowiednio w badaniach *ADVANCE*, *Kumada 2011*, *PROVE1* i *PROVE2*. Ponadto w próbie *ADVANCE* dane dotyczące poważnych działań niepożądanych zamieszczano w publikacji, jeśli wystąpiły łącznie przynajmniej u 3 pacjentów w trakcie leczenia. Natomiast w badaniu *C208* zamieszczono dane dla działań niepożądanych odnotowanych u $\geq 20\%$ chorych w jednej z połączonych grup z peg-IFN α -2a lub α -2b. W przypadku próby *ILLUMINATE*, przedstawiono działania niepożądane występujące u przynajmniej 30% chorych, a w przypadku poważnych działań – występujące u przynajmniej 3 chorych. W badaniach tych w analizie uwzględniano dane od pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisanego leczenia. Dane były zbierane w trakcie okresu leczenia oraz dalszej obserwacji. W raporcie uwzględniono dane dotyczące wszystkich działań niepożądanych przedstawionych w badaniach.

Ponieważ badania *C208* oraz *ILLUMINATE* odbiegały od pozostałych analizowanych prób klinicznych (porównywano różne schematy leczenia, ale każdy z nich zawierał telaprewir), wyniki analizy bezpieczeństwa tych badań przedstawiono w osobnych rozdziałach. Z kolei próby *ADVANCE*, *Kumada 2011*, *PROVE1* oraz *PROVE2* przedstawiały porównanie z grupą kontrolną nie zawierającą telaprewiru. Ponadto, w każdym z tych badań obecna była przynajmniej jedna grupa, gdzie zastosowano telaprewir podawany przez 12 tygodni. W związku z tym, w miarę możliwości wykonywano metaanalizy danych, gdy były dostępne z więcej niż jednego badania. W przypadku badań *PROVE1* oraz *PROVE2*, gdzie obecnych było kilka grup z telaprewirem podawanym przez 12 tygodni, do metaanalizy wykorzystywano dane zsumowane dla wszystkich tych grup i dla tak uzyskanej, dużej grupy obliczano ryzyko względne wobec kontroli. Ponieważ celem analizy była ocena bezpieczeństwa głównie telaprewiru, postępowanie takie powinno wzmocnić wiarygodność uzyskiwanych wyników i zwiększyć moc statystyczną oszacowań.

Szczegółową analizę zgodności poszczególnych schematów leczenia z zalecanymi przez ChPL przedstawiono w rozdziale 2.6.3.1, jednak zaznaczyć należy, że za najbardziej odpowiadającą zalecanemu schematowi leczenia dla populacji ogólnej uznano grupę T12PR24/48 badania *ADVANCE*. Wyniki oceny skuteczności w grupach/podgrupach najbardziej odpowiadających zalecanym schematom leczenia wyróżniono za pomocą podkreślenia.

2.6.5.1 Poważne działania niepożądane

Dane dotyczące poważnych działań niepożądanych zawarto w badaniach *ADVANCE*, *Kumada 2011* oraz *PROVE1*. Tabela poniżej przedstawia liczbę i odsetek chorych, u których odnotowano poważne działania niepożądane.

Tabela 65. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *ADVANCE*, *Kumada 2011* i *PROVE1*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	33	9%	Pbo12PR48	361	24	7%	1,37 (0,83; 2,26); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	31	9%					
<i>Kumada 2011</i>	T12PR24	126	15*	11,9%	PR48	63	6*	9,5%	1,25 (0,53; 3,02); NS
<i>PROVE1</i> [^]	Telaprewir 12 tyg.	175	18	10,3%*	Pbo12PR48	75	4	5,3%*	1,93 (0,72; 5,34); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane podano zbiorczo dla grup otrzymujących telaprewir;

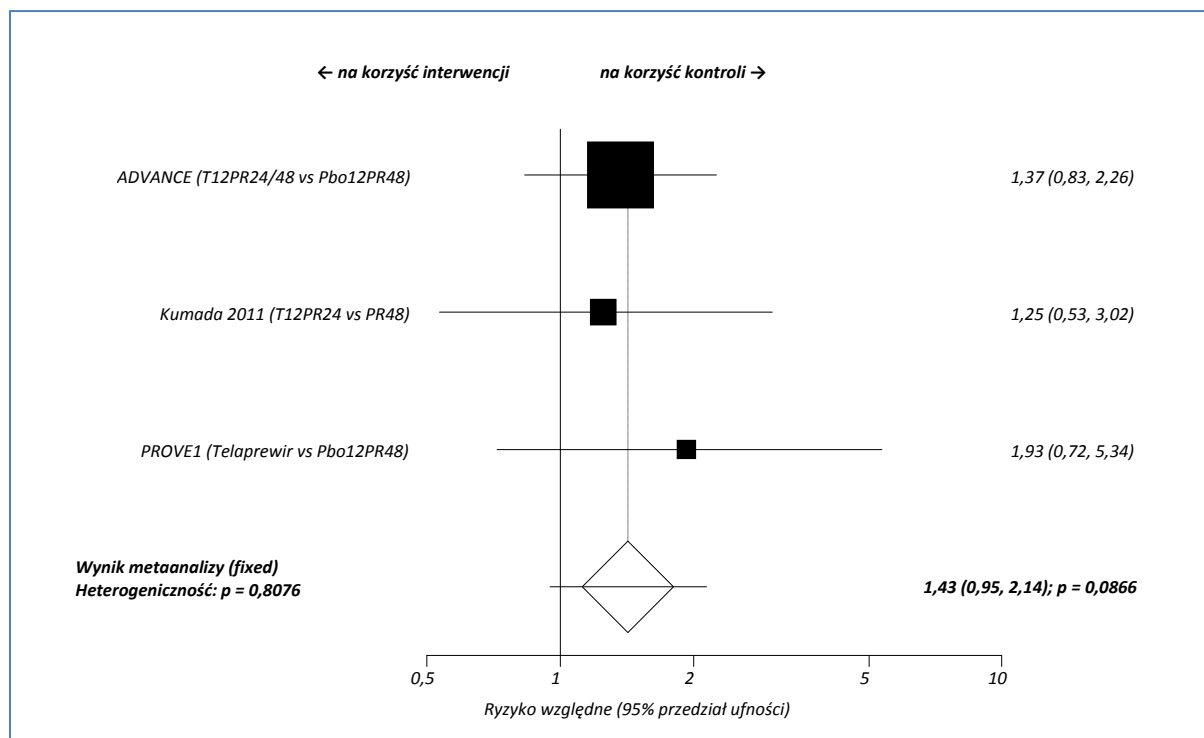
NS nieistotne statystycznie.

Zarówno w badaniu *ADVANCE*, jak również w próbach klinicznych *Kumada 2011* oraz *PROVE1* nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych różniło się pomiędzy grupą otrzymującą terapię opartą na telaprewirze, a grupą leczoną standardową terapią. Dla grupy najbardziej zgodnej z zalecanym schematem leczenia (badanie *ADVANCE*) T12PR24/48, ryzyko względne wystąpienia poważnych działań niepożądanych wobec kontroli wyniosło 1,37 (95% CI: 0,83; 2,26).

W próbie klinicznej *PROVE1* podano, że 15 (z 22) poważnych działań niepożądanych było uznanych za związane ze stosowaną terapią. Poważne działania niepożądane u więcej niż jednego chorego, wystąpiły tylko w grupach z telaprewirem (wysypka, niedokrwistość, depresja, działania niepożądane związane z narządem wzroku takie jak odklejenie siatkówki i mroczki).

Wykorzystując dane z tych trzech badań, wykonano metaanalizę ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych w grupach leczonych schematem zawierającym telaprewir oraz schematem bez tego leku – wyniki obliczeń przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 27. Metaanaliza ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, Kumada 2011 oraz PROVE1.



Wynik metaanalizy wskazywał na wyższe ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych w przypadku zastosowania w leczeniu schematu zawierającego telaprewir w porównaniu do standardowej terapii – uzyskane ryzyko względne wyniosło 1,43 (95% CI: 0,95; 2,14), ale wynik nie był statystycznie istotny (p = 0,0866). Analizowane dane nie były obciążone statystycznie istotną heterogenicznością (p = 0,8076), więc w obliczeniach użyto modelu efektów stałych.

2.6.5.1.1 Poważne działania niepożądane – niedokrwistość

Niedokrwistość była najczęstszym poważnym działaniem niepożądanym zaobserwowanym w badaniach ADVANCE i PROVE1. Dane w postaci liczby i odsetka chorych, którzy odnotowali poważną niedokrwistość zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 66. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane w postaci niedokrwistości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE i PROVE1.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
ADVANCE	T12PR24/48	363	8	2%	Pbo12PR48	361	4	1%	1,99 (0,64; 6,17); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	10	3%					2,48 (0,83; 7,42); NS

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE1 [^]	Telaprewir	175	3 ¹	1,7%*	Pbo12PR48	75	bd. ¹	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane podano zbiorczo dla grup otrzymujących telaprewir;

¹ w publikacji podano dane o poważnych działaniach niepożądanych, które wystąpiły u > 1 pacjenta;

NS nieistotne statystycznie.

Obliczone ryzyko względne wystąpienia poważnego działania niepożądanego w postaci niedokrwistości okazało się nieistotne statystycznie dla każdej z grup z telaprewirem w porównaniu z kontrolą w badaniu *ADVANCE* – poważna niedokrwistość wystąpiła u 1-3% pacjentów w każdej z grup. Dla porównania grupy najbardziej zgodnej z zalecaną strategią leczenia (T12PR24/48) z kontrolą, ryzyko względne wystąpienia ocenianego zdarzenia wyniosło 1,99 (95% CI: 0,64; 6,17). Ponadto w badaniu *PROVE1* zamieszczono informację o wystąpieniu poważnej niedokrwistości u trzech chorych z grup przyjmujących telaprewir (1,7%).

2.6.5.1.2 Poważne działania niepożądane – wysypka

Dane dotyczące poważnego działania niepożądanego w postaci wysypki przedstawiono w dwóch badaniach (*ADVANCE*, *PROVE1*). Liczbę i odsetek chorych z powyższym działaniem niepożądanym zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 67. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane w postaci wysypki; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *ADVANCE* i *PROVE1*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	2	1%	Pbo12PR48	361	0	0%	4,97 (0,45; 55,27); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	3	1%					
<i>PROVE1</i> [^]	Telaprewir	175	3 ¹	1,7%*	Pbo12PR48	75	bd. ¹	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane podano zbiorczo dla grup otrzymujących telaprewir;

¹ w publikacji podano dane o poważnych działaniach niepożądanych, które wystąpiły u > 1 pacjenta;

NS nieistotne statystycznie.

Dostępne dane umożliwiły obliczenie ryzyka względnego dla obu grup otrzymujących telaprewir w badaniu *ADVANCE* w porównaniu do grupy kontrolnej, które okazało się nieistotne statystycznie. W przypadku grupy najbardziej zgodnej z zalecanym schematem dawkowania (badanie *ADVANCE*, grupa T12PR24/48), ryzyko względne wystąpienia poważnego działania niepożądanego w postaci wysypki w stosunku do kontroli wyniosło 4,97 (95% CI: 0,45; 55,27). Autorzy próby *PROVE1* podali informację, że u 3 chorych z grup telaprewiru (1,7%) odnotowano poważną wysypkę.

2.6.5.1.3 Pozostałe poważne działania niepożądane

Jedynie w badaniu *ADVANCE* i *PROVE1* podano dane dotyczące innych niż wymienione powyżej poważnych działań niepożądanych. Tabela poniżej przedstawia liczbę i odsetek chorych z poszczególnymi poważnymi działaniami niepożądanymi.

Tabela 68. Liczba i odsetek pacjentów z poszczególnymi poważnymi działaniami niepożądanymi; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *ADVANCE* i *PROVE1*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Zapalenie tkani łącznej									
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	1	< 1%	Pbo12PR48	361	1	< 1%	0,99 (0,10; 9,50); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	1	< 1%					
Zapalenie płuc									
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	1	< 1%	Pbo12PR48	361	0	0%	2,98 (0,25; 36,24); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	2	1%					
Omdlenia									
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	3	1%	Pbo12PR48	361	0	0%	6,96 (0,65; 74,31); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	0	0%					
Zaburzenia psychiatryczne									
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	2	1	Pbo12PR48	361	3	1	0,66 (0,13; 3,30); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	1	< 1%					
<i>PROVE1†</i>	Telaprewir	175	2 ^{#1}	1%	Pbo12PR48	75	bd. ¹	-	-
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego									
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	2	1%	Pbo12PR48	361	3	1%	0,66 (0,13; 3,30); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	0	0					

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Zaburzenia związane z sercem									
ADVANCE	T12PR24/48	363	2	1%	Pbo12PR48	361	2	1%	0,99 (0,18; 5,61); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	0	0					
Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
ADVANCE	T12PR24/48	363	0	0	Pbo12PR48	361	4	1%	0,11 (0,01; 1,15); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	0	0					
Choroby oczu (z ang. eye disorders)									
ADVANCE	T12PR24/48	363	1	< 1%	Pbo12PR48	361	1	< 1%	0,99 (0,10; 9,50); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	1	< 1%					
PROVE1†	Telaprewir	175	3 [^]	2%	Pbo12PR48	75	bd. ¹	-	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych									
ADVANCE	T12PR24/48	363	2	1%	Pbo12PR48	361	0	0	4,97 (0,45; 55,27); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	1	< 1%					
Zaburzenia naczyniowe									
ADVANCE	T12PR24/48	363	1	< 1%	Pbo12PR48	361	1	< 1%	0,99 (0,10; 9,50); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	1	< 1%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] chorobami oczu były odwarstwienie siatkówki oraz mroczki;

[#] zaburzeniem psychiatrycznym była depresja;

[†] dane podano zbiorczo dla grup otrzymujących telaprewir;

¹ w publikacji podano dane o poważnych działaniach niepożądanych, które wystąpiły u > 1 pacjenta;

NS nieistotne statystycznie.

Obliczone ryzyko względne wystąpienia u chorych z badania ADVANCE każdego z powyższych poważnych działań niepożądanych w grupach otrzymujących telaprewir w porównaniu do grupy kontrolnej okazało się nieistotne statystycznie (w tym również dla porównania grupy z zalecanym schematem leczenia T12PR24/48). Z kolei w próbie klinicznej PROVE1 podano jedynie informację, że u trzech (2%) pacjentów z grup z telaprewirem odnotowano poważną wysypkę, niedokrwistość, a u dwóch (1%) depresję.

2.6.5.2 Ciężkie działania niepożądane

Informacje na temat ogólnej częstości występowania ciężkich działań niepożądanych (stopnia 3.) przedstawiono w badaniu *PROVE2*. Uzyskane z tego badania dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 69. Liczba i odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi w 3. stopniu ciężkości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *PROVE2*.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	13	16%					1,01 (0,51; 2,02); NS
	T12PR12	82	17	21%	Pbo12PR48	82	13	16%	1,31 (0,69; 2,50); NS
	T12P12	78	10	13%					0,81 (0,38; 1,70); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W rozpatrywanych porównaniach nie stwierdzono znamiennych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, co świadczy o podobnej częstości występowania ciężkich działań niepożądanych podczas terapii zawierającej telaprewir, jak również podczas leczenia standardową terapią pegylowanym interferonem w skojarzeniu z rybawiryną. W przypadku poszczególnych działań niepożądanych w różnym stopniu ciężkości dane na temat częstości ich występowania przedstawiono w opisie każdego z nich, jeśli były dostępne. W badaniu *PROVE2* zaznaczono natomiast, że w przypadku takich działań jak choroby grypopodobne, sucha skóra, łysienie, biegunka, ból głowy, kaszel, bóle mięśni, ogólnie pojętych zaburzeń metabolicznych i odżywiania oraz w przypadku zmniejszenia łaknienia, nie obserwowano ani jednego przypadku ich wystąpienia w 3. stopniu ciężkości.

2.6.5.3 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

Dane liczbowe dotyczące częstości zakończenia terapii z powodu działań niepożądanych odnaleziono w badaniach *ADVANCE*, *PROVE1*, *PROVE2* oraz *Kumada 2011*, włączonych do analizy bezpieczeństwa telaprewiru. Wszelkie informacje na ten temat zamieszczono w tabeli poniżej, istotne statystycznie różnice zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 70. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, Kumada 2011, PROVE1 oraz PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%		
ADVANCE	T12PR24/48	363	36	10%	Pbo12PR48	361	26	7%	1,38 (0,85; 2,22); NS	
	T8Pbo4PR24/48	364	37	10%						PR48
Kumada 2011	T12PR24	126	21*	16,7%	Pbo12PR48	75	8	11%	1,98 (1,01; 4,05); NNH = 10 (6; 1409)	
PROVE2 [§]	T12PR24	81	11	13,6%*	Pbo12PR48	82	6	7,3%*	1,86 (0,75; 4,66); NS	
	T12PR12	82	9	11%*						1,50 (0,58; 3,90); NS
	T12P12	78	7	9%*						1,23 (0,45; 3,35); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w badaniu podano odsetek chorych kończących badanie w tygodniach 1-12 (18% - grupy telaprewiru, 4% - kontrola) i po 12. tygodniu (3% - grupy telaprewiru, 7% kontrola);

§ w badaniu podano dwie wartości: w tekście, że 28 chorych zakończyło leczenie w grupie telaprewiru, natomiast w tabeli podano wartość równą 27, którą uwzględniono w niniejszej analizie;

NS nieistotne statystycznie.

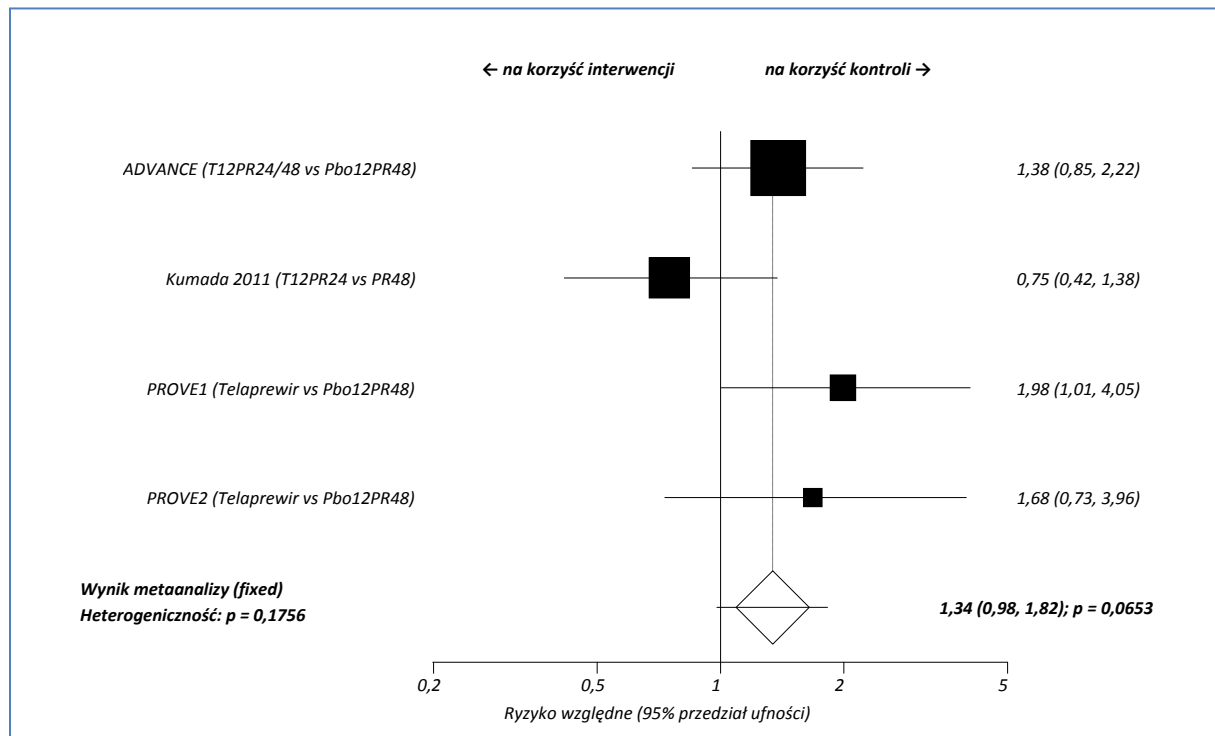
Obliczone ryzyko względne zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych dla wszystkich grup z telaprewirem w porównaniu do kontroli w badaniach ADVANCE, Kumada 2011 oraz PROVE2 nie było znamienne statystycznie. W próbie klinicznej ADVANCE leczenie zakończyło przedwcześnie po 10% chorych w grupach z telaprewirem, w porównaniu do 7% w grupie kontrolnej. Dla grupy najbardziej zgodnej z zalecanym schematem leczenia (badanie ADVANCE, grupa T12PR24/48) ryzyko względne wystąpienia przedwczesnego zakończenia leczenia wobec kontroli wyniosło 1,38 (95% CI: 0,85; 2,22).

W przypadku badania PROVE2, dwudziestu siedmiu (11%) chorych z grup z telaprewirem zakończyło przedwcześnie leczenie z powodu działań niepożądanych, z czego 18 w czasie do 12. tygodnia (w trakcie okresu podawania telaprewiru), podczas gdy w grupie kontrolnej leczenie zakończyło 6 (7,3%) pacjentów. Szesnaście i siedem dziesiątych procent chorych z grup z telaprewirem i 22,2% pacjentów z grupy kontrolnej zakończyło przedwcześnie leczenie w próbie Kumada 2011. Natomiast w próbie PROVE1 w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia (kiedy pacjenci otrzymywali telaprewir lub placebo w grupie kontrolnej) łącznie w grupach z telaprewirem terapię zakończyło 31 (18%) chorych, podczas gdy w grupie kontrolnej odsetek wynosił 4% (3 pacjentów); ryzyko zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych z trakcie pierwszych 12 tygodni badania okazało się istotne dla łącznego po-

równania grup z telaprewirem wobec kontroli, RR = 4,43 (95% CI: 1,52; 13,44), NNH = 8 (95% CI: 5; 19). Dla oceny zakończenia leczenia po 12. tygodniu różnice już nie były istotne, RR = 0,51 (95% CI: 0,17; 1,55). Ogółem w całym okresie leczenia przedwcześnie zakończyło badanie 21% chorych z grup otrzymujących telaprewir oraz 11% z grupy kontrolnej – ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych dla porównania tych grup okazało się znamienne statystycznie: RR = 1,98 (95% CI: 1,01; 4,05); NNH = 10 (95% CI: 6; 1409).

Dane z badań *ADVANCE*, *PROVE1*, *PROVE2* i *Kumada 2011* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych, której wynik prezentuje wykres poniżej.

Wykres 28. Metaanaliza ryzyka zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *ADVANCE*, *Kumada 2011*, *PROVE1* oraz *PROVE2*.



Przeprowadzona metaanaliza danych porównująca ryzyko zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych nie wykazała znamienych ($p = 0,0653$) różnic pomiędzy grupami z telaprewirem a kontrolą bez tego leku, RR = 1,34 (95% CI: 0,98; 1,82). W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była istotna statystycznie ($p = 0,1756$).

2.6.5.3.1 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu poszczególnych działań niepożądanych

W badaniach *ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2* podano informację na temat poszczególnych działań niepożądanych będących powodem zakończenia leczenia. Dane na ten temat zebrano w tabeli poniżej.

W przypadku znamiennych wyników wyróżniono je pogrubioną czcionką.

Tabela 71. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu poszczególnych działań niepożądanych; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, PROVE1 i PROVE2.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
Wysypka lub świąd									
ADVANCE	T12PR24/48	363	5*	1,4%	Pbo12PR48	361	bd.	bd.	-
	T8Pbo4PR24/48	364	2*	0,5%					-
PROVE1	łącznie grupy z telaprewirem 1-12 tyg.	175	12	7%	Pbo12PR48 1-12 tyg.	75	0	0%	10,75 (1,13; 106,05) NNH = 16 (9; 53)
	łącznie grupy z telaprewirem po 12 tyg.	175	0	0%	Pbo12PR48 po 12 tyg.	75	1	1%	0,14 (0,01; 1,73); NS
PROVE2	T12PR24	81			Pbo12PR48	82	bd.	bd.	-
	T12PR12	82	12	7%					-
	T12P12	78	bd.	bd.					-
Niedokrwistość									
ADVANCE	T12PR24/48	363	4*	1%	Pbo12PR48	361	bd.	< 1%	-
	T8Pbo4PR24/48	364	11*	3%					-
PROVE1	łącznie grupy z telaprewirem 1-12 tyg.	175	3	2%	Pbo12PR48 1-12 tyg.	75	0	0%	3,01 (0,29; 32,09); NS
	łącznie grupy z telaprewirem po 12 tyg.	175	0	0%	Pbo12PR48 po 12 tyg.	75	0	0%	0,43 (0,02; 7,43); NS
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe									
PROVE1	łącznie grupy z telaprewirem 1-12 tyg.	175	2	1%	Pbo12PR48 1-12 tyg.	75	1	1%	0,86 (0,11; 6,51); NS
	łącznie grupy z telaprewirem po 12 tyg.	175	2	1%	Pbo12PR48 po 12 tyg.	75	0	0%	2,15 (0,20; 23,87); NS
Zaburzenia psychiatryczne (depresja lub niepokój)									
PROVE1	łącznie grupy z telaprewirem 1-12 tyg.	175	4	2%	Pbo12PR48 1-12 tyg.	75	1	1%	1,71 (0,26; 11,34); NS
	łącznie grupy z telaprewirem po 12 tyg.	175	1	1%	Pbo12PR48 po 12 tyg.	75	0	0%	1,29 (0,11; 15,65); NS
Inne przypadki¹									
PROVE1	łącznie grupy z telaprewirem	175	7	4%	Pbo12PR48 1-12 tyg.	75	1	1%	3,00 (0,50; 18,59); NS

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
	1-12 tyg.								
	łącznie grupy z telaprewirem po 12 tyg.	175	2	1%	Pbo12PR48 po 12 tyg.	75	4	5%	0,21 (0,05; 0,98) NNT = 24 (9; 2463)
	Wielokrotne zdarzenia²								
PROVE1	łącznie grupy z telaprewirem 1-12 tyg.	175	3	2%	Pbo12PR48 1-12 tyg.	75	0	0%	3,01 (0,29; 32,09); NS
	łącznie grupy z telaprewirem po 12 tyg.	175	1	1%	Pbo12PR48 po 12 tyg.	75	0	0%	1,29 (0,11; 15,65); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ w grupie Pbo12PR48: ból stawów, zapalenie płuc, ból oka, powrót do stosowania narkotyków (z ang. *relapse of narcotic use*), duszność wysiłkowa; w grupach z telaprewirem w czasie 1-12 tygodni: mroczki oczu (z ang. *eye scotoma*), zapalenie tkanki łącznej, zawroty głowy, zawał serca, trombocytopenia, zapalenie mieszków włosowych na kończynach, kandydoza przetyku; w grupach z telaprewirem po 12 tygodniach: czyrak i torbiel na oku;

² kilka występujących jednocześnie, z których każde mogło być przyczyną zakończenia leczenia – w czasie 1-12 tygodni: 1 pacjent ze zmęczeniem, bezsennością i utratą apetytu, 1 z wymiotami, odwodnieniem organizmu, zwiększeniem stężenia azotu mocznikowego we krwi, kreatyniny i kwasu moczowego, 1 ze skurczami mięśni, utratą masy ciała, bólami głowy, swędzeniem i objawami grypopodobnymi; po 12 tygodniach, u 1 pacjenta występował kaszel, niedokrwistość, wypadanie włosów, bóle zębów, zaburzenia czynności tarczycy;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *PROVE1* mediana czasu do zakończenia leczenia z powodu wysypki w grupach telaprewiru wynosiła 73 (zakres, 8-88) dni od rozpoczęcia leczenia. Ryzyko względne zakończenia leczenia z powodu wysypki lub świądu w pierwszych 12 tygodniach leczenia było znamienne większe w grupach otrzymujących telaprewir w porównaniu z kontrolą, RR = 10,75 (95% CI: 1,13; 106,05). Wskaźnik NNH = 16 (95% CI: 9; 53) oznacza, że lecząc telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną (wg jednego ze schematów przyjętych w badaniu *PROVE1*) 16 chorych zamiast leczenia standardowego, ryzykujemy wystąpienie 1 dodatkowego przypadku zakończenia leczenia w trakcie pierwszych 12 tygodni z powodu wysypki lub świądu. W przypadku zakończenia leczenia po 12. tygodniu nie wykazano znamienych różnic pomiędzy grupami – jedynie dla oceny zakończenia leczenia z powodu innych działań niepożądanych (wymienione w przypisach pod tabelą), RR = 0,21 (95% CI: 0,05; 0,98), NNT = 24 (95% CI: 9; 2463).

W badaniu *ADAVANCE* leczenie z powodu wysypki lub świądu zakończyło 1,4% i 0,5% chorych odpowiednio z grup T12PR24/48 i T8Pbo4PR24/48, odsetki chorych kończących leczenie z powodu niedokrwistości wyniosły odpowiednio 1% i 3%. Natomiast w grupie kontrolnej z powodu niedokrwistości mniej niż 1% chorych zakończył leczenie.

2.6.5.3.2 Przedwczesne zakończenie przyjmowania telaprewiru/placebo z powodu działań niepożądanych

Powyższy punkt końcowy oceniano w badaniach *ADVANCE* i *Kumada 2011*. Liczbę i odsetek chorych, którzy zakończyli przyjmowanie telaprewiru lub placebo z powodu działań niepożądanych podano w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono istotne statystycznie wyniki.

Tabela 72. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli przyjmowanie telaprewiru/placebo z powodu działań niepożądanych; telaprevir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *ADVANCE* oraz *Kumada 2011*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%		
Ogółem										
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	41	11%	Pbo12PR48	361	3	1%	13,59 (4,53; 41,17); NNH = 10 (8; 14)	
	T8Pbo4PR24/48	364	27	7%					8,93 (2,92; 27,52); NNH = 16 (11; 26)	
	<i>Kumada 2011</i>	T12PR24	126	24*	19,0%	PR48	63		bd.	
	Wysypka¹									
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	24	7%	Pbo12PR48	361	2	1%	11,93 (3,16; 45,39); NNH = 17 (11; 28)	
	T8Pbo4PR24/48	364	17	5%					8,43 (2,19; 32,66); NNH = 25 (15; 50)	
	Niedokrwistość									
	<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	13	4%	Pbo12PR48	361	0	0%	26,85 (2,75; 264,59); NNH = 28 (16; 44)
T8Pbo4PR24/48		364	7	2%	14,88 (1,48; 150,01); NNH = 53 (24; 90)					
Świąd										
<i>ADVANCE</i>		T12PR24/48	363	2	1%	Pbo12PR48	361	0	0%	4,97 (0,45; 55,27); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	3	1%	6,94 (0,65; 74,10); NS					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ łącznie dla wszystkich dermatologicznych działań niepożądanych;

NS nieistotne statystycznie.

Ogółem 11% i 7% chorych z badania *ADVANCE* zakończyło przyjmowanie telaprewiru (lub placebo) odpowiednio w grupach T12PR24/48 i T8Pbo4PR24/48, natomiast w grupie kontrolnej odsetek ten

wynosił 1%. Prawdopodobieństwo zakończenia przyjmowania telaprewiru/placebo z powodu występowania działań niepożądanych, w tym wysypki lub niedokrwistości było znamienne większe w grupach otrzymujących leczenie telaprewirem niż w grupie kontrolnej. Obliczone ryzyka względne wyniosły: zakończenie leczenia telaprewirem/placebo z powodu działań niepożądanych ogółem 13,59 (95% CI: 4,53; 41,17), NNH = 10 (95% CI: 8; 14) dla grupy T12PR24/48 i 8,93 (95% CI: 2,92; 27,52), NNH = 16 (95% CI: 11; 26) dla grupy T8Pbo4PR24/48 vs kontrola; z powodu wysypki 11,93 (95% CI: 3,16; 45,39), NNH = 17 (95% CI: 11; 28) dla grupy T12PR24/48 i 8,43 (95% CI: 2,19; 32,66), NNH = 25 (95% CI: 15; 50) dla grupy T8Pbo4PR24/48 vs kontrola; z powodu niedokrwistości 26,85 (95% CI: 2,75; 264,59), NNH = 28 (95% CI: 16; 44) dla grupy T12PR24/48 i 14,88 (95% CI: 1,48; 150,01), NNH = 53 (95% CI: 24; 90) dla grupy T8Pbo4PR24/48 vs kontrola. Tylko w przypadku świądu różnice ryzyka zakończenia stosowania telaprewiru lub placebo w grupach kontrolnych nie były istotne statystycznie. W badaniu tym podano, że wysypka ustępowała po wycofaniu telaprewiru.

W przypadku próby *Kumada 2011* autorzy zaznaczyli jedynie, że ogólnie leczenie telaprewirem z powodu działań niepożądanych zakończyło 19% chorych (24/126).

2.6.5.3.3 Przedwczesne zakończenie przyjmowania przynajmniej jednego leku z powodu działań niepożądanych

Informację na temat powyższego punktu końcowego przedstawiono w publikacji *Kumada 2011*. Podawanie przynajmniej jednego leku przedwcześnie zakończono u 9,5% chorych leczonych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią (grupa T12PR24) oraz u 3,2% pacjentów leczonych standardową terapią bez telaprewiru (grupa PR48), w obu przypadkach z powodu zaburzeń skórnych.

Tabela 73. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli przyjmowanie przynajmniej jednego leku; telaprevir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie Kumada 2011.

Badanie	Interwencja grupa	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*	
		N	n	%	grupa	N	n		%
<i>Kumada 2011</i>	T12PR24	126	12*	9,5%	PR48	63	2*	3,2%	3,00 (0,79; 11,81); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Nie stwierdzono, by ryzyko przedwczesnego zakończenia przynajmniej jednego leku różniło się znamienne pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 3,00 (95% CI: 0,79; 11,81).

2.6.5.3.4 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych

Informacje o liczbie i odsetku chorych kończących leczenie z powodu poważnych działań niepożądanych odnaleziono w publikacji opisującej badanie *Kumada 2011*. Podano w niej jedynie, że z powodu poważnych działań niepożądanych (zespół Stevens-Johnsona) leczenie zakończono u jednego chorego z grupy otrzymującej schemat zawierający telaprewir.

2.6.5.4 Działania niepożądane ogółem

Informacje o liczbie i odsetku chorych, którzy raportowali przynajmniej jedno działanie niepożądane przedstawiono w badaniach *ADVANCE* oraz *PROVE2*, dane te zestawiono w poniższych tabelach. W przypadku próby klinicznej *PROVE1* nie przedstawiono dokładnych danych liczbowych, zaznaczono jedynie że najczęściej występowały działania niepożądane typowe dla objawów związanych ze stosowaniem interferonu, chociaż niektóre, takie jak wysypka, świąd, nudności i biegunka, były bardziej powszechne w grupach otrzymujących telaprewir.

Tabela 74. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *ADVANCE* i *PROVE2*.

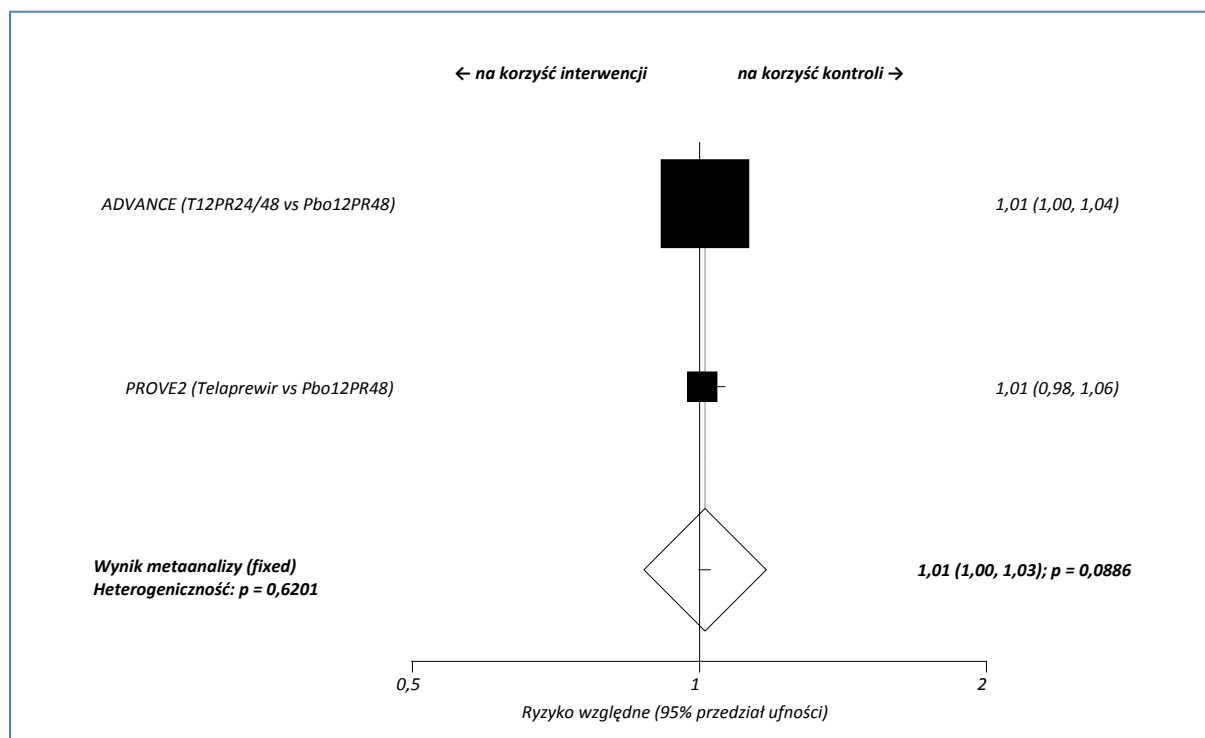
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	361	99%	Pbo12PR48	361	354	98%	1,01 (1,00; 1,04); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	362	99%					1,01 (1,00; 1,04); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	80	99%	Pbo12PR48	82	81	99%	1,00 (0,94; 1,06); NS
	T12PR12	82	82	100%					1,01 (0,96; 1,06); NS
	T12P12	78	78	100%					1,01 (0,95; 1,06); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W związku z bardzo zbliżonymi odsetkami chorych z jakimkolwiek działaniem niepożądanym pomiędzy porównywanymi grupami (schemat leczenia uwzględniający telaprewir vs standardowa terapia), obliczone ryzyka względne wystąpienia przynajmniej jednego działania niepożądanego nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Ogólnie działania niepożądane odnotowano u prawie wszystkich chorych w każdym z badań (97-100%). W przypadku badania *ADVANCE*, ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych ogółem w grupie najbardziej zgodnej z zalecanym schematem leczenia (T12PR24/48) w porównaniu do grupy kontrolnej wyniosło 1,01 (95% CI: 1,00; 1,04). W próbie *PROVE2*, 13-21% z nich miało ciężkie nasilenie.

Wynik metaanalizy danych z obu tych badań przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 29. Metaanaliza ryzyka wystąpienia przynajmniej jednego działania niepożądanego; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE i PROVE2.



Ryzyko wystąpienia przynajmniej jednego działania niepożądanego nie różniło się pomiędzy grupą telaprewiru a kontrolną, co oznacza, że lek ten nie zwiększa ogólnej częstości występowania działań niepożądanych: RR = 1,01 (95% CI: 1,00; 1,03), $p = 0,0886$. W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych, z uwagi na nieistotną heterogeniczność analizowanych danych ($p = 0,6201$).

2.6.5.5 Zaburzenia ogólnoustrojowe i w miejscu podania

Łączne dane dla chorych z zaburzeniami ogólnoustrojowymi i w miejscu podania przedstawiono w badaniu PROVE2. Uzyskane dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 75. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia ogólnoustrojowe i w miejscu podania; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24	81	72	89%	Pbo12PR48	82	73	89%	1,00 (0,89; 1,12); NS
	T12P12	78	65	83%					
PROVE2	T12PR12	82	75	91%	Pbo12PR48	82	73	89%	1,03 (0,92; 1,15); NS
	T12P12	78	65	83%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Oszacowane pomiędzy grupami ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych zaburzeń lub w miejscu podania nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, zarówno dla porównania schematu uwzględniającego bądź nie stosowanie telaprewiru. Działania te odnotowano u około 90% pacjentów we wszystkich grupach w analizowanych badaniu *PROVE2*.

W badaniu *PROVE2* podano również częstość występowania ogólnych zaburzeń lub reakcji w miejscu podania, w stopniu ciężkim (3. stopień ciężkości). Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 76. Liczba i odsetek pacjentów z ciężkimi działaniami niepożądanymi – zaburzeniami ogólnymi lub reakcjami w miejscu podania; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	1	1%					0,51 (0,07; 3,80); NS
	T12PR12	82	4	5%	Pbo12PR48	82	2	2%	2,00 (0,44; 9,17); NS
	T12P12	78	2	3%					1,05 (0,19; 5,85); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS - nieistotne statystycznie.

2.6.5.5.1 Zmęczenie

Informacje na temat powyższego punktu końcowego przedstawiono w trzech badaniach (*ADVANCE*, *PROVE1*, *PROVE2*). Dostępne dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 77. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, PROVE1 i PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	207	57%					1,00 (0,88; 1,13); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	211	58%	Pbo12PR48	361	206	57%	1,02 (0,90; 1,15); NS
<i>PROVE1</i>	T12PR24	79	55*	70%					0,92 (0,75; 1,12); NS
	T12PR48	79	58*	73%	Pbo12PR48	75	57*	76%	0,97 (0,80; 1,17); NS
	T12PR12	17	14*	82%					1,08 (0,76; 1,34); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	21	26%					0,71 (0,44; 1,12); NS
	T12PR12	82	23	28%	Pbo12PR48	82	30	37%	0,77 (0,49; 1,19); NS

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
	T12P12	78	26	33%					0,91 (0,60; 1,39); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Zmęczenie było jednym z częściej występujących działań niepożądanych we wszystkich analizowanych badaniach – odnotowano je u kilkudziesięciu procent chorych (około 30-40% w *PROVE2*, około 60% w *ADVANCE* i 70-80% w *PROVE1*). Obliczone ryzyko względne pomiędzy analizowanymi grupami (grupy z telaprewirem vs standardowa terapia) nie wykazało znamienych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia zmęczenia u chorych. W przypadku grupy najbardziej zgodnej z zalecanym schematem leczenia – T12PR24/48, ryzyko względne wystąpienia zmęczenia wobec grupy kontrolnej wyniosło 1,00 (95% CI: 0,88; 1,13).

W badaniu *PROVE2* autorzy dodatkowo przedstawili informacje o częstości występowania zmęczenia w 3. stopniu ciężkości – dane te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 78. Liczba i odsetek pacjentów ze zmęczeniem w 3. stopniu ciężkości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *PROVE2*.

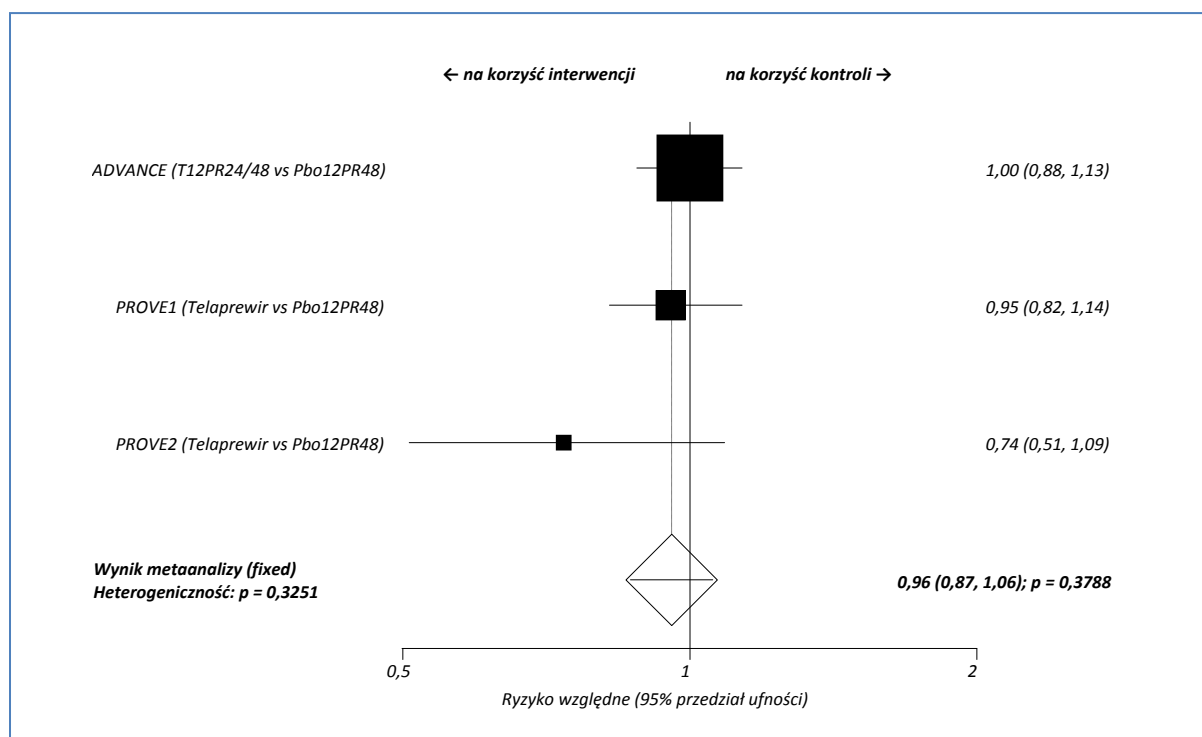
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
	T12PR24	81	0	0%					1,01 (0,06; 17,43); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR12	82	1	1%	Pbo12PR48	82	0	0%	3,00 (0,25; 36,29); NS
	T12P12	78	0	0%					1,05 (0,06; 18,09); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Nie stwierdzono by ryzyko wystąpienia zmęczenia w 3. stopniu ciężkości różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami.

Poniższy wykres prezentuje wynik metaanalizy danych z badań *ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2* dotyczącej ryzyka wystąpienia zmęczenia.

Wykres 30. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmęczenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, PROVE1 i PROVE2.



Ryzyko względne wystąpienia zmęczenia pomiędzy grupami z telaprewirem a kontrolą bez tego leku obliczone w wyniku metaanalizy było nieistotne statystycznie, wskazując na podobne prawdopodobieństwo odczuwania zmęczenia w trakcie leczenia: RR = 0,96 (95% CI: 0,87; 1,06), $p = 0,3788$. Ze względu na fakt, że heterogeniczność danych była nieistotna ($p = 0,3251$), w obliczeniach zastosowano model efektów stałych.

2.6.5.5.2 Choroby grypopodobne

Informacje dotyczące powyższego działania niepożądanego zawarto w badaniach *ADVANCE*, *Kumada 2011*, *PROVE1* oraz *PROVE2*. Dane na temat chorób grypopodobnych w postaci liczby oraz odsetka pacjentów, u których je odnotowano, zamieszczono w tabeli poniżej. Znamienne wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 79. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły choroby grypopodobne; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, Kumada 2011, PROVE1, PROVE2.

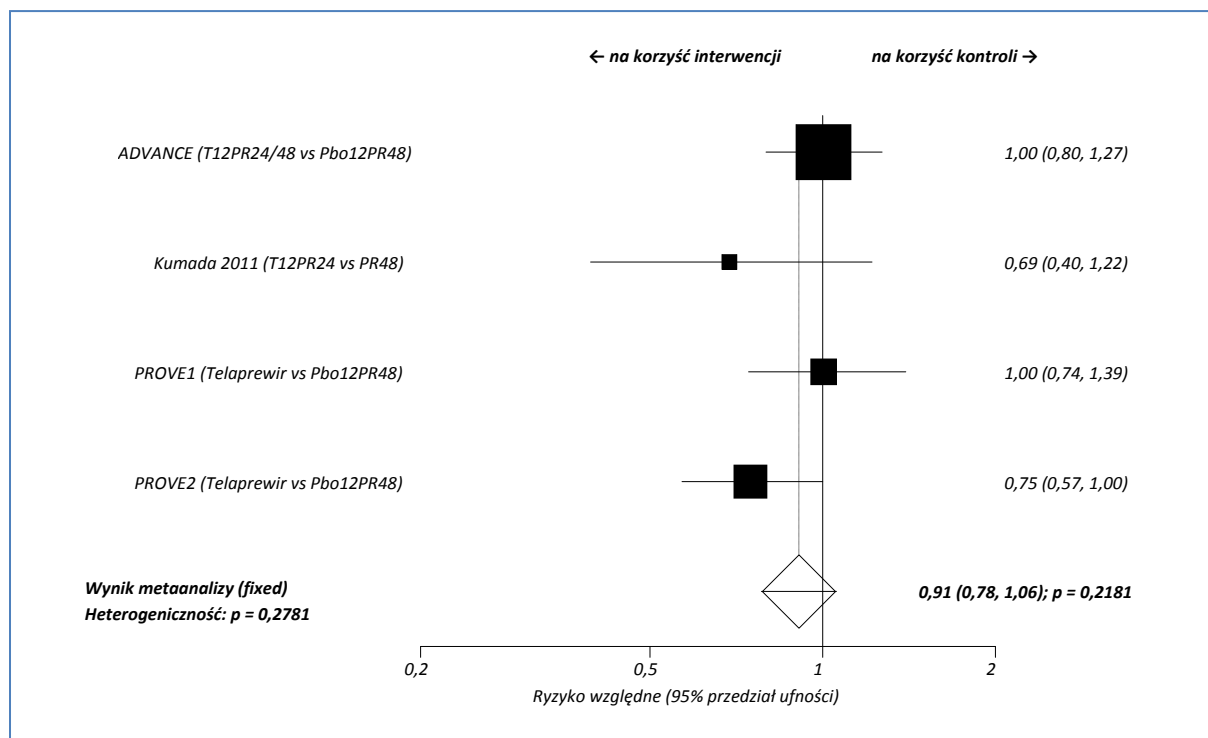
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	102	28%	Pbo12PR48	361	101	28%	1,00 (0,80; 1,27); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	105	29%					1,03 (0,82; 1,30); NS
Kumada 2011	T12PR24	126	22	17,5%	PR48	63	16	25,4%	0,69 (0,40; 1,22); NS
PROVE1	T12PR24	79	39*	49%	Pbo12PR48	75	32*	43%	1,16 (0,82; 1,64); NS
	T12PR48	79	30*	38%					0,89 (0,60; 1,31); NS
	T12PR12	17	6*	35%					0,83 (0,39; 1,50); NS
PROVE2	T12PR24	81	32	40%	Pbo12PR48	82	43	52%	0,75 (0,53; 1,05); NS
	T12PR12	82	32	39%					0,74 (0,53; 1,04); NS
	T12P12	78	28	36%					0,68 (0,47; 0,97); NNT = 7 (4; 92)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Dla większości przeprowadzonych porównań nie wykazano statystycznie znamiennej różnicy w częstości występowania chorób grypopodobnych u chorych z grup z telaprewirem wobec kontroli bez tego leku. W przypadku grupy najbardziej zgodnej z zalecanym schematem leczenia, T12PR24/48, ryzyko względne wystąpienia chorób grypopodobnych wobec kontroli wyniosło 1,00 (95% CI: 0,80; 1,27). Istotny wynik ryzyka względnego wykazano dla porównania pomiędzy grupami T12P12 i Pbo12PR48 z badania *PROVE2*, RR = 0,68 (95% CI: 0,47; 0,97). Współczynnik NNT = 7 (95% CI: 4; 92) oznacza, iż lecząc 7 chorych telaprewirem, peg-IFN i rybawiryną przez 12 tygodni możemy uniknąć wystąpienia choroby grypopodobnej u jednego chorego więcej niż lecząc ich terapią standardową przez 48 tygodni.

Poniżej na wykresie zaprezentowano wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia chorób grypopodobnych na podstawie danych z badań *ADVANCE*, *Kumada 2011*, *PROVE1* oraz *PROVE2*.

Wykres 31. Metaanaliza ryzyka wystąpienia chorób grypopodobnych; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, Kumada 2011, PROVE1 i PROVE2.



W wyniku metaanalizy nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia chorób grypopodobnych było znacząco wyższe w przypadku grup otrzymujących telaprewir w porównaniu do standardowej terapii, RR = 0,91 (95% CI: 0,78; 1,06), wynik nie był znaczący statystycznie (p = 0,2181). W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych z uwagi na nieistotny (p = 0,2781) wynik oceny heterogeniczności analizowanych danych.

2.6.5.5.3 Gorączka

Gorączka była działaniem niepożądanym obserwowanym w badaniach *ADVANCE*, *Kumada 2011*, *PROVE1* oraz *PROVE2*. Informacje dotyczące liczby i odsetka pacjentów, którzy doświadczyli gorączki umieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 80. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła gorączka; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *ADVANCE*, *Kumada 2011* *PROVE1* i *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	95	26%	Pbo12PR48	361	87	24%	1,09 (0,84;1,40); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	108	30%					1,23 (0,97; 1,57); NS

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>Kumada 2011</i>	T12PR24	126	98	91,3%	PR48	63	46	73,0%	1,07 (0,90; 1,30); NS
	T12PR24	79	16*	20%					0,69 (0,39; 1,20); NS
<i>PROVE1</i>	T12PR48	79	15*	19%	Pbo12PR48	75	22*	29%	0,65 (0,36; 1,14); NS
	T12PR12	17	2*	12%					0,40 (0,11; 1,26); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	14	17%					0,75 (0,40; 1,37); NS
	T12PR12	82	15	18%	Pbo12PR48	82	19	23%	0,79 (0,43; 1,43); NS
	T12P12	78	15	19%					0,83 (0,46; 1,50); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko względne wystąpienia gorączki w poszczególnych grupach otrzymujących telaprewir w porównaniu do kontroli bez tego leku nie wykazało znamienych statystycznie różnic w żadnym z badań. Gorączkę odnotowano u około 20-30% chorych w każdej z grup, za wyjątkiem badania *Kumada 2011*, gdzie to działanie niepożądane wystąpiło u 91,3% chorych otrzymujących schemat leczenia zawierający telaprewir oraz u 73,0% chorych z grupy kontrolnej. W grupie badania *ADVANCE* otrzymującej najbardziej zgodny z zalecanym schemat dawkowania (T12PR24/48) ryzyko względne wystąpienia gorączki wobec kontroli wyniosło 1,09 (95% CI: 0,84; 1,40).

W przypadku próby *PROVE2*, autorzy przedstawili również odsetki chorych, u których odnotowano gorączkę w trzecim stopniu ciężkości. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 81. Liczba i odsetek pacjentów z gorączką w 3. stopniu ciężkości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *PROVE2*.

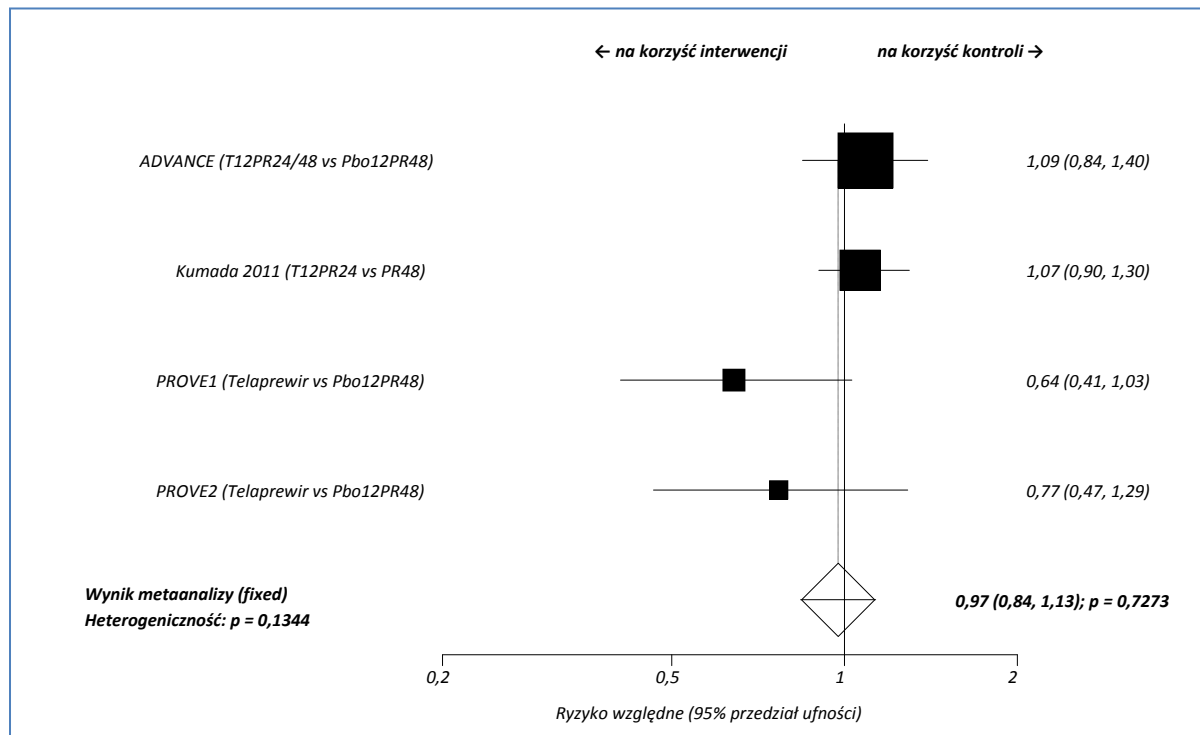
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	0	0%					1,01 (0,06; 17,43); NS
	T12PR12	82	1	1%	Pbo12PR48	82	0	0%	3,00 (0,25; 36,29); NS
	T12P12	78	0	0%					1,05 (0,06; 18,09); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania gorączki w 3. stopniu ciężkości pomiędzy analizowanymi grupami.

Na podstawie danych z powyższych badań przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia gorączki, której wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 32. Metaanaliza ryzyka wystąpienia gorączki; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, Kumada 2011, PROVE1 i PROVE2.



W przeprowadzonych obliczeniach nie wykazano znamiennej różnicy w ryzyku wystąpienia gorączki u chorych leczonych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią w porównaniu do chorych otrzymujących wyłącznie standardową terapię, RR = 0,97 (95% CI: 0,84; 1,13), wynik nie był statystycznie (p = 0,7273). Z uwagi na nieznamienne heterogeniczność danych z poszczególnych badań (p = 0,1344), metaanalizę wykonano z uwzględnieniem modelu efektów stałych.

2.6.5.5.4 Astenia

Dane dotyczące astenii odnaleziono w dwóch badaniach, *ADVANCE* oraz *PROVE2*. Tabele poniżej zawierają informacje dotyczące opisywanego działania niepożądanego.

Tabela 82. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła astenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE i PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (9% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	56	15%	Pbo12PR48	361	58	16%	0,96 (0,69; 1,34); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	62	17%					1,06 (0,77; 1,47); NS
PROVE2	T12PR24	81	37	46%	Pbo12PR48	82	26	32%	1,44 (0,98; 2,15); NS
	T12PR12	82	43	52%					1,65 (1,14; 2,43); NNH = 5 (3; 18)
	T12P12	78	30	38%					1,21 (0,80; 1,86); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *ADVANCE* astenia wystąpiła u kilkunastu procent (15-17%) chorych, z kolei w badaniu *PROVE2* to działanie niepożądane stwierdzono u większego odsetka pacjentów (u 38-52%). W większości przeprowadzonych analiz (porównanie telaprewiru z kontrolą bez tego leku) obliczone ryzyko względne nie było istotne statystycznie, jedynie w przypadku porównania grup T12PR12 vs Pbo12PR48 w badaniu *PROVE2* ryzyko wystąpienia astenii było znamienne wyższe w przypadku schematu zawierającego telaprewir, RR = 1,65 (95% CI: 1,14; 2,43). Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 5 (95% CI: 3; 18), więc lecząc 5 chorych schematem z telaprewirem zamiast leczenia kontrolnego nie zawierającego tego leku, ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku astenii. Ryzyko względne wystąpienia astenii w grupie T12PR24/48 badania *ADVANCE* (grupa o najbardziej zgodnym z zalecanym schemacie dawkowania) wyniosło 0,96 (95% CI: 0,69; 1,34).

W przypadku próby *PROVE2*, przedstawiono również odsetki chorych z ciężką (stopień 3) astenią – dane przedstawiono w tabeli poniżej, nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 83. Liczba i odsetek pacjentów z astenią w 3. stopniu ciężkości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE2	T12PR24	81	1	1%	Pbo12PR48	82	1	1%	1,01 (0,11; 9,60); NS
	T12PR12	82	3	4%					3,00 (0,44; 20,73); NS
	T12P12	78	1	1%					1,05 (0,11; 9,97); NS

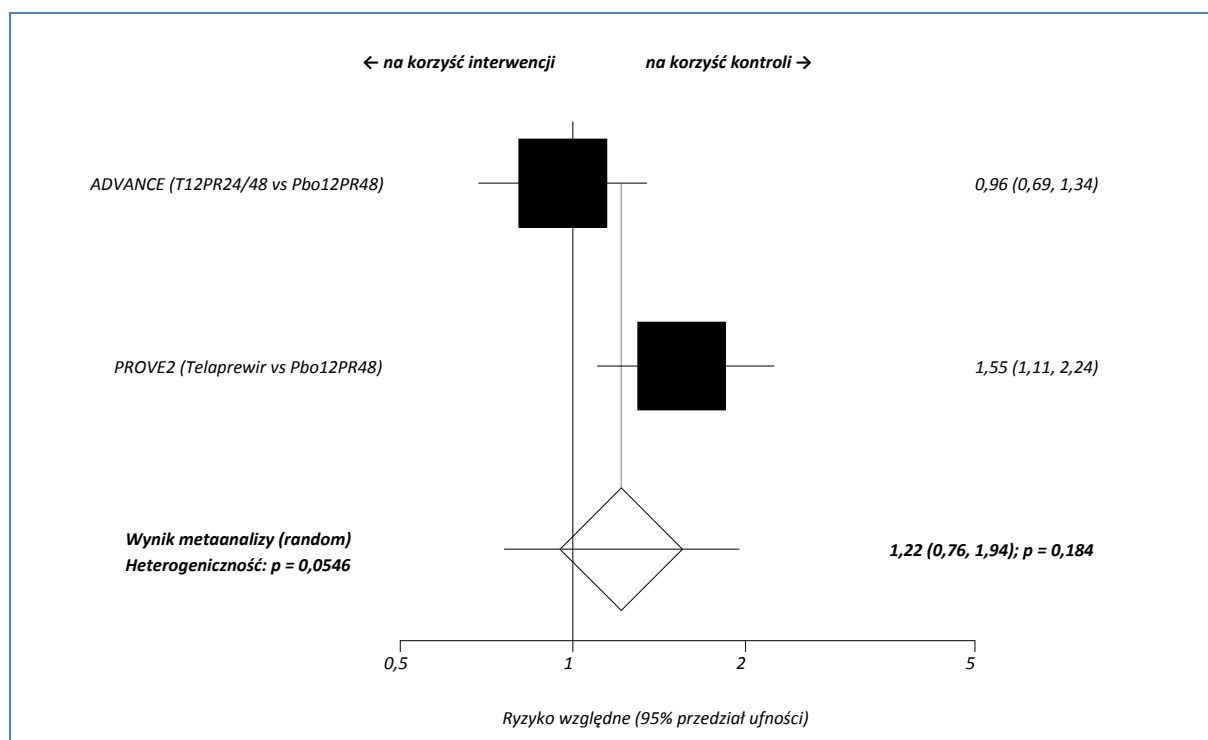
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotnie statystycznie.

Nie stwierdzono by ryzyko wystąpienia astenii w 3. stopniu ciężkości różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami.

Poniższy wykres przedstawia metaanalizę danych dla ryzyka wystąpienia astenii w analizowanych badaniach.

Wykres 33. Metaanaliza ryzyka wystąpienia astenii; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE oraz PROVE2.



Ryzyko wystąpienia astenii było podobne w przypadku grupy chorych otrzymujących standardową terapię z telaprewirem, w porównaniu do samej standardowej terapii, RR = 1,22 (95% CI: 0,76; 1,94) i wynik ten nie był znamieny statystycznie ($p = 0,184$). Dane wyjściowe charakteryzowały się znamieną heterogenicznością ($p = 0,0546$), więc w obliczeniach konieczne było wykorzystanie modelu efektów losowych.

2.6.5.5 Drażliwość

Omawiane działanie niepożądane odnotowano w badaniach ADVANCE i PROVE1. Informacje dotyczące liczby i odsetka pacjentów, którzy doświadczyli uczucia rozdrażnienia umieszczono w tabeli poniżej. Znamienne wyniki pogrubiono.

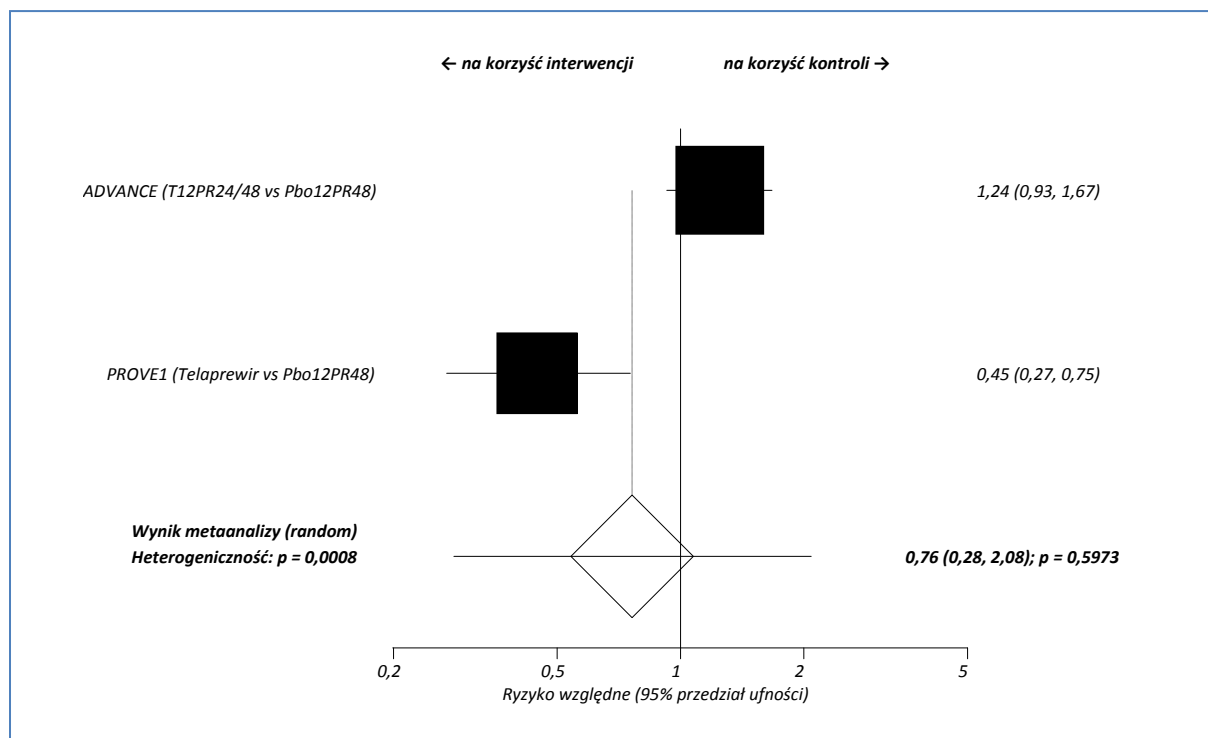
Tabela 84. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła drażliwość; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE i PROVE1.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	80	22%	Pbo12PR48	361	64	18%	1,24 (0,93; 1,67); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	68	19%					1,05 (0,77; 1,43); NS
PROVE1	T12PR24	79	13*	17%	Pbo12PR48	75	22*	29%	0,56 (0,31; 1,02); NS
	T12PR48	79	8*	10%					0,35 (0,16; 0,71); NNT = 6 (4; 15)
	T12PR12	17	2*	12%					0,40 (0,11; 1,26); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Jedyny istotny wynik uzyskano dla porównania danych z grup T12PR48 vs Pbo12PR48 (badanie *PROVE1*) – ryzyko względne obliczone dla tego porównania było równe 0,35 (95% CI: 0,16; 0,71), a wskaźnik NNT wyniósł 6 (95% CI: 4; 15) co oznacza, że lecząc 6 chorych telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną schematem z grupy T12PR48 możemy uniknąć wystąpienia drażliwości u jednego chorego więcej, niż lecząc w tym czasie chorych standardową terapią. Ryzyko względne wystąpienia drażliwości w grupie T12PR24/48 badania *ADVANCE* (grupa o najbardziej zgodnym z zalecanym schemacie dawkowania) wyniosło 1,24 (95% CI: 0,93; 1,67).

Wykres 34. Metaanaliza ryzyka wystąpienia drażliwości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE oraz PROVE1.



Metaanaliza ryzyka wystąpienia drażliwości w grupie otrzymującej telaprewir wraz ze standardową terapią w porównaniu do grupy otrzymującej tylko standardową terapią nie dała znamienych rezultatów, RR = 0,76 (95%: 0,28; 2,08), p = 0,5973. W obliczeniach konieczne było użycie modelu efektów losowych, gdyż heterogeniczność analizowanych danych była znamienna statystycznie (p = 0,0008).

2.6.5.5.6 Dreszcze

Dane dotyczące chorych odczuwających dreszcze odnaleziono w badaniach ADVANCE i PROVE1. Tabela poniżej zawiera informacje dotyczące opisywanego działania niepożądanego.

Tabela 85. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły dreszcze; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE i PROVE1.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
ADVANCE	T12PR24/48	363	46	13%	Pbo12PR48	361	54	15%	0,85 (0,59; 1,22); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	65	18%					1,19 (0,86; 1,66); NS
PROVE1	T12PR24	79	8*	10%	Pbo12PR48	75	14*	19%	0,54 (0,25; 1,19); NS
	T12PR48	79	18*	23%					1,22 (0,66; 2,27); NS
	T12PR12	17	3*	18%					0,95

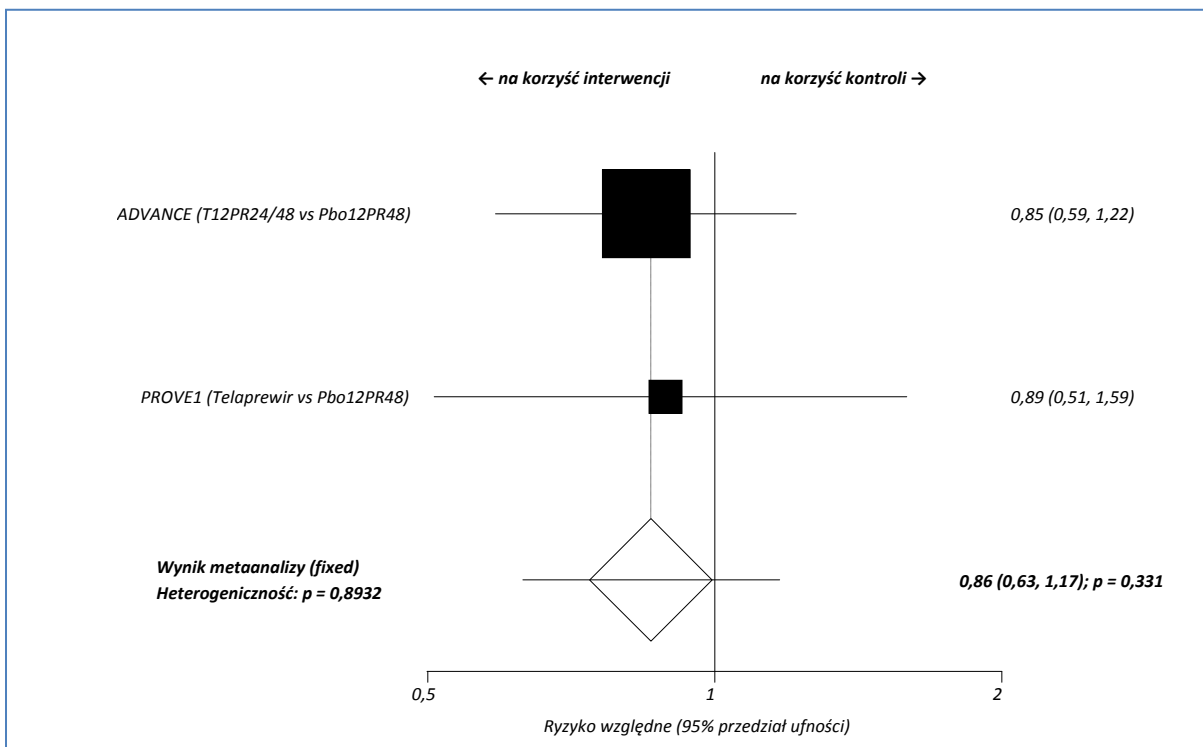
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
									(0,31; 2,56); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS - nieistotne statystycznie.

Prawdopodobieństwo wystąpienia u chorych dreszczy było zbliżone w porównywanych grupach (poszczególne grupy z telaprewirem vs kontrola bez tego leku). Wyniki nie osiągnęły progu istotności statystycznej. Ryzyko względne wystąpienia dreszczy w grupie T12PR24/48 badania *ADVANCE* (grupa o najbardziej zgodnym z zalecanym schemacie dawkowania) wyniosło 0,85 (95% CI: 0,59; 1,22).

Wykres poniżej przedstawia metaanalizę ryzyka wystąpienia dreszczy w grupach leczonych telaprewirem wraz ze standardową terapią w porównaniu do standardowej terapii, wykonaną przy użyciu danych z badań *ADVANCE* oraz *PROVE1*.

Wykres 35. Metaanaliza ryzyka wystąpienia dreszczy; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *ADVANCE* oraz *PROVE1*.



Ryzyko wystąpienia dreszczy nie różniło się istotnie w przypadku grupy otrzymującej telaprewir wraz ze standardową terapią oraz grupy gdzie podawano jedynie standardową terapią: RR = 0,86 (95% CI: 0,63; 1,17), p = 0,331. W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych, gdyż heterogeniczność analizowanych danych okazała się nieistotna statystycznie (p = 0,8932).

2.6.5.5.7 Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W próbach *ADVANCE* i *Kumada 2011* podano dane dotyczące liczby i odsetka pacjentów, u których wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Dane te zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 86. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *ADVANCE*.

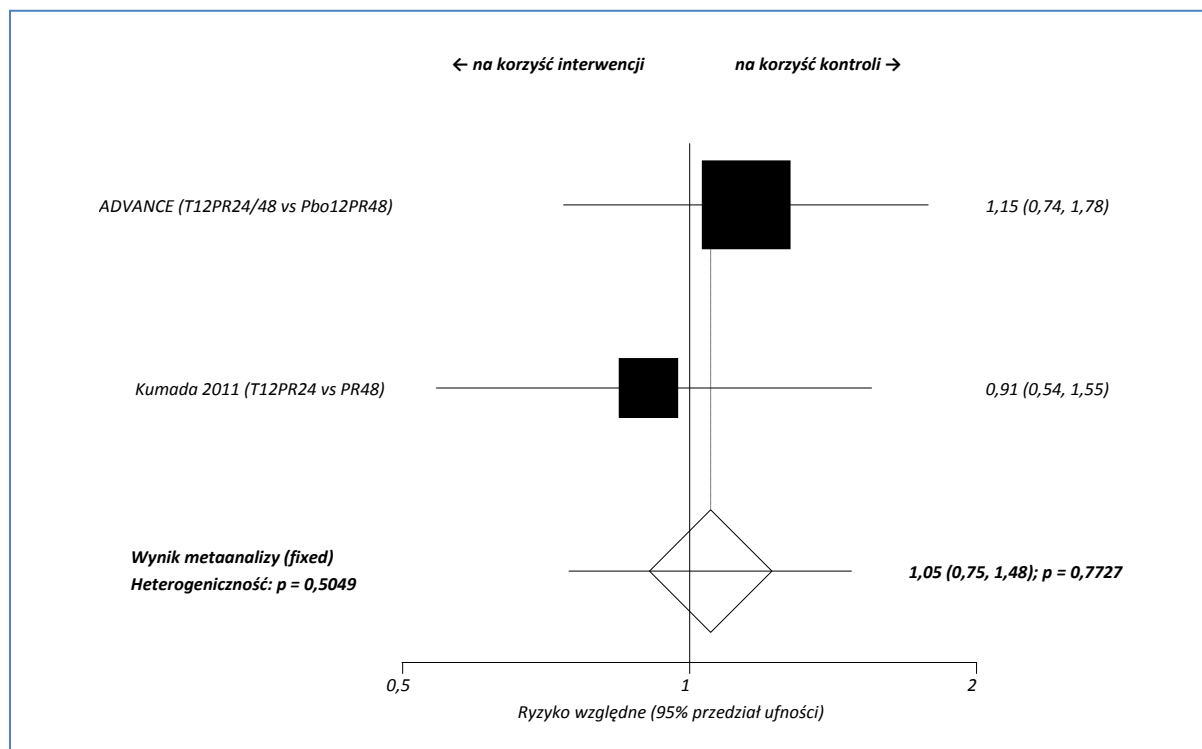
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	38	10%	Pbo12PR48	361	33	9%	1,15 (0,74; 1,78); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	46	13%					
<i>Kumada 2011</i>	T12PR24	126	29	23,0%	PR48	63	16	25,4%	0,91 (0,54; 1,55); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Obliczone ryzyko względne wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia pomiędzy grupami otrzymującymi telaprewir, a kontrolną w poszczególnych próbach klinicznych nie było statystycznie znamienne. Dla grupy o najbardziej zgodnym z zalecanym schemacie dawkowania (badanie *ADVANCE*, T12PR24/48) ryzyko względne wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia wyniosło 1,15 (95% CI: 0,74; 1,78).

Wykorzystując dane z obu analizowanych badań, *ADVANCE* oraz *Kumada 2011*, wykonano metaanalizę ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia w grupie otrzymującej telaprewir wraz ze standardową terapią oraz w grupie, gdzie chorzy otrzymywali jedynie standardową terapię. Wyniki tych obliczeń zestawiono na wykresie poniżej.

Wykres 36. Metaanaliza ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE oraz Kumada 2011.



Zastosowanie telaprewiru nie wpływało w sposób istotny na wystąpienie reakcji w miejscu wstrzyknięcia – RR = 1,05 (95%: 0,75; 1,48), wynik ten nie był znamieny statystycznie (p = 0,7727). Z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,5049), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych.

2.6.5.5.7.1 Rumień w miejscu wstrzyknięcia

Informację na temat liczby i odsetka pacjentów, u których wystąpił rumień w miejscu wstrzyknięcia przedstawiono w publikacjach *PROVE1* i *Kumada 2011*. Dostępne dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 87. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił rumień w miejscu wstrzyknięcia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE1* i *Kumada 2011*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE1	T12PR24	79	22*	28%					1,16 (0,68; 1,98); NS
	T12PR48	79	25*	32%	Pbo12PR48	75	18*	24%	1,32 (0,79; 2,21); NS
	T12PR12	17	6*	35%					1,47 (0,66; 2,91); NS

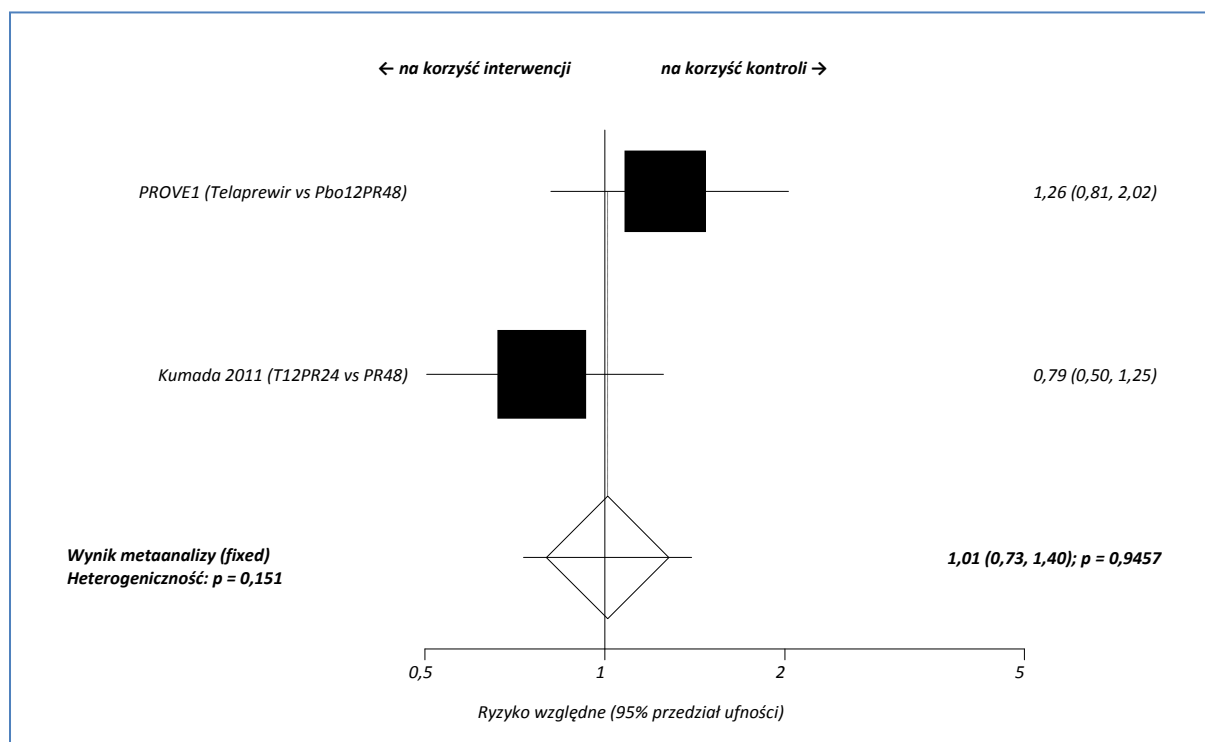
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>Kumada 2011</i>	T12PR24	126	33	26,2%	PR48	63	21	33,3%	0,79 (0,50; 1,25); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko wystąpienia rumienia w miejscu wstrzyknięcia u chorych leczonych standardową terapią w skojarzeniu z telaprewirem w porównaniu do pacjentów otrzymujących jedynie standardową terapię w żadnym z porównań nie było istotne statystycznie.

Dane z badań *PROVE1* i *Kumada 2011* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy wystąpienia rumienia w miejscu wstrzyknięcia, której wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 37. Metaanaliza ryzyka wystąpienia rumienia w miejscu wstrzyknięcia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *PROVE1* i *Kumada 2011*.



Ryzyko wystąpienia rumienia w miejscu wstrzyknięcia było podobne w przypadku grupy otrzymującej telaprewir wraz ze standardową terapią oraz grupy, gdzie chorzy otrzymywali jedynie standardową terapię: RR = 1,01 (95% CI: 0,73; 1,40), $p = 0,9457$. Ponieważ nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności wśród analizowanych danych ($p = 0,151$), obliczenia wykonano wykorzystując model efektów stałych.

2.6.5.6 Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej

Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej były najczęstszymi działaniami niepożądanymi. Ogólne wyniki na temat tych działań niepożądanych podano w badaniach *PROVE2* oraz *Kumada 2011*. W poniższych tabelach zamieszczono uzyskane dane. Pogrubionym drukiem wyróżniono znamienne wyniki.

Tabela 88. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia skórne i tkanki podskórnej; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE2 i Kumada 2011.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
	T12PR24	81	74	91%					1,25 (1,09; 1,47); NNH = 6 (4; 15)
<i>PROVE2</i>	T12PR12	82	78	95%	Pbo12PR48	82	60	73%	1,30 (1,14; 1,52); NNH = 5 (4; 9)
	T12P12	78	68	87%					1,19 (1,02; 1,41); NNH = 8 (4; 62)
<i>Kumada 2011</i>	T12PR24	126	113	89,7%	PR48	63	53	84,1%	1,07 (0,95; 1,24); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W próbie klinicznej *PROVE2* w grupie otrzymującej standardową terapię wraz telaprewirem ryzyko wystąpienia zaburzeń skórnych oraz tkanki podskórnej było znamienne wyższe, niż w przypadku grupy otrzymującej jedynie standardową terapię, o około 20-30 punktów procentowych. Z kolei w przypadku badania *Kumada 2011* nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

W badaniu *Kumada 2011* zaznaczono dodatkowo, że większość zaburzeń skórnych była łagodna (1. stopień ciężkości) u 75,4% chorych z grupy T12PR24 oraz u 76,2% chorych z grupy PR48. Zaburzenia skórne łącznie w stopniu ciężkości 2-4. występowały znamienne częściej w grupie otrzymującej telaprewir, niż kontrolnej – 46,8% vs 23,8%, $p = 0,0026$. Z powodu zaburzeń skórnych, przynajmniej jeden z administrowanych leków został wycofany u 9,2% chorych z grupy telaprewiru oraz u 2,3% chorych z grupy kontrolnej. U jednego chorego z grupy telaprewiru odnotowano zespół Stevens-Johnsona, u kolejnego – zespół DRESS. Działania te sklasyfikowano w 4. stopniu ciężkości. Większość zmian skórnych była kontrolowana za pomocą miejscowych leków przeciwhistaminowych lub steroidowych. Dane na temat odsetka chorych z poszczególnym stopniem zaburzeń skórnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 89. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia skórne i tkanki podskórnej w określonym stopniu ciężkości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE2 i Kumada 2011.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
1. stopień ciężkości									
<i>Kumada 2011</i>	T12PR24	126	95	75,4%	PR48	63	48	76,2%	0,99 (0,84; 1,20)*; p = 1,0000
2. stopień ciężkości									
<i>Kumada 2011</i>	T12PR24	126	44	34,9%	PR48	63	12	19%	1,83 (1,08; 3,25)* ; NNT = 7 (4; 47) p = 0,0282
3. stopień ciężkości									
<i>Kumada 2011</i>	T12PR24	126	13	10,3%	PR48	63	3	4,8%	2,17 (0,70; 6,95); p = 0,2709
4. stopień ciężkości									
<i>Kumada 2011</i>	T12PR24	126	2	1,6%	PR48	63	0	0,0%	2,51 (0,23; 27,83); p = 0,3451

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zaburzenia skórne w 2. stopniu ciężkości występowały znamienne częściej u chorych otrzymujących schemat leczenia zawierający telaprewir (34,9% vs 19%): RR = 1,83 (95% CI: 1,08; 3,25); NNT = 7 (95% CI: 4; 47); p = 0,0282.

W przypadku próby PROVE2, autorzy przedstawili również odsetki chorych, u których odnotowano zaburzenia skórne i tkanki podskórnej w trzecim stopniu ciężkości. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 90. Liczba i odsetek pacjentów z zaburzeniami skórnymi i tkanki podskórnej w 3. stopniu ciężkości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE2.

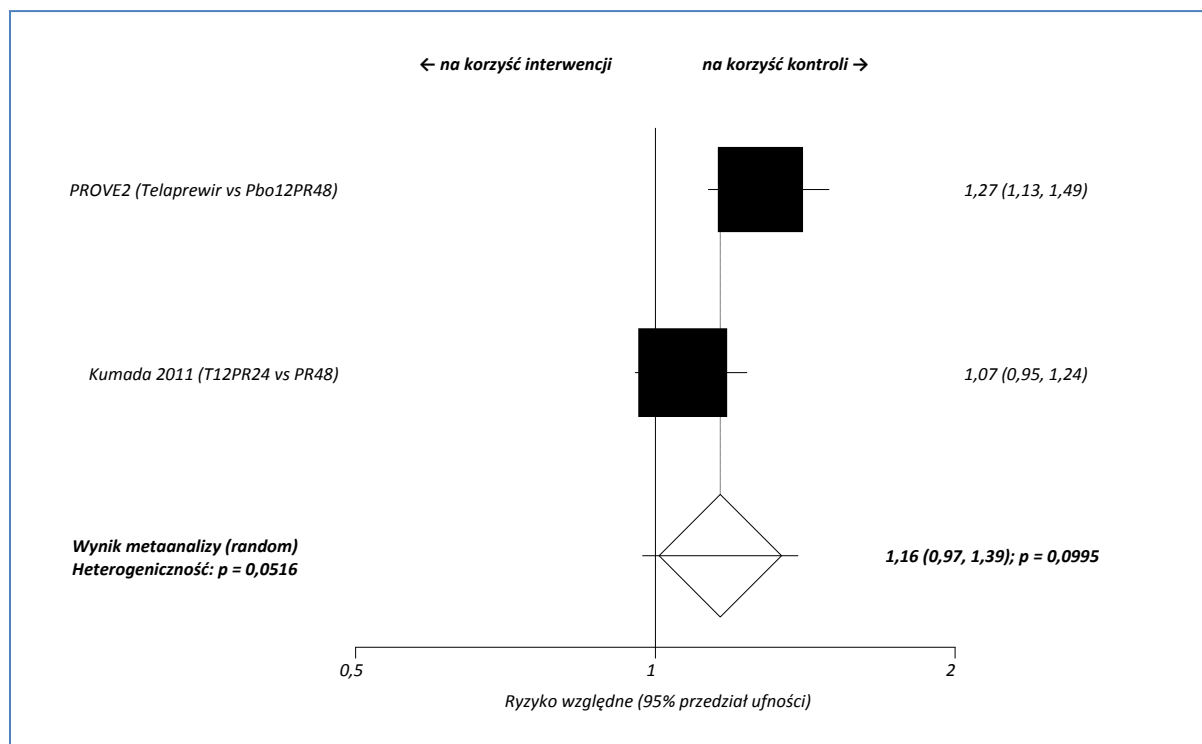
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE2	T12PR24	81	7	9%					15,18 (1,55; 152,46); NNT = 12 (6; 26)
	T12PR12	82	7	9%	Pbo12PR48	82	0	0%	15,00 (1,54; 150,62); NNT = 12 (7; 26)
	T12P12	78	2	3%					5,25 (0,48; 58,15); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Zaburzenia skórne w 3. stopniu ciężkości występowały znamiennie częściej w przypadku porównania grup T12PR24 oraz T12PR12 z kontrolą: RR = 15,18 (95% CI: 1,55; 152,46); NNT = 12 (95% CI: 6; 26) oraz RR = 15,00 (95% CI: 1,54; 150,62); NNT = 12 (95% CI: 7; 26), odpowiednio. Zaznaczyć należy, że porównanie grupy gdzie nie zastosowano rybawiryny, ze standardową terapią nie dało znamienych rezultatów.

Na podstawie danych z badań PROVE2 i Kumada 2011 przeprowadzono metaanalizę wystąpienia zaburzeń skórnymi i tkanki podskórnej. Uzyskane wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 38. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń skórnych i tkanki podskórnej; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania PROVE2 i Kumada 2011.



Wynik metaanalizy wskazuje na brak znamiennej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia zaburzeń skórnych oraz tkanki podskórnej – ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego w grupie otrzymującej terapię standardową wraz telaprewirem wyniosło 1,16 (95%: 0,97; 1,39) i wynik ten nie był znamiennej statystycznie ($p = 0,0995$). Dane wyjściowe charakteryzowały się znamiennej heterogenicznością ($p = 0,0516$), co spowodowało konieczność użycia w obliczeniach modelu efektów losowych.

2.6.5.6.1 Świąd

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, u których pojawił się świąd w trakcie leczenia. Informacje uzyskano z badań: *ADVANCE*, *Kumada 2011*, *PROVE1* oraz *PROVE2*. Wyniki statystycznie znamienne wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 91. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił świąd; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, PROVE1, PROVE2 i Kumada 2011.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	181	50%	Pbo12PR48	361	131	36%	1,37 (1,16; 1,63); NNH = 8 (5; 16)
	T8Pbo4PR24/48	364	165	45%					
Kumada 2011	T12PR24	126	23	18,3%	PR48	63	13	20,6%	0,88 (0,49; 1,63) NS
	T12PR24	79	38*	48%	Pbo12PR48	75	17*	23%	2,12 (1,34; 3,45); NNH = 4 (3; 10)
PROVE1	T12PR48	79	32*	40%					1,79 (1,10; 2,95); NNH = 6 (4; 33)
PROVE2	T12PR12	17	4*	24%	Pbo12PR48	82	29	35%	1,04 (0,39; 2,41); NS
	T12PR24	81	41	51%					1,43 (1,00; 2,07); NNH = 7 (4; 15907)
	T12PR12	82	52	63%					1,79 (1,30; 2,54); NNH = 4 (3; 8)
	T12P12	78	46	59%					1,67 (1,19; 2,38); NNH = 5 (3; 13)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniach *ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2* wykazano większe ryzyko wystąpienia świądu u chorych leczonych telaprewirem skojarzonym ze standardową terapią w porównaniu do kontroli bez tego leku. Dla większości porównań (z wyjątkiem porównania 12-tygodniowej terapii T12PR12 z kontrolą w badaniu *PROVE1*) uzyskane wyniki były istotne statystycznie. To działanie niepożądane występowało u 40-60% chorych z grup z telaprewirem (wyjątek stanowi grupa T12PR12 z badania *PROVE1*, gdzie odsetek wynosił 24%) i u 23-36% pacjentów z grup kontrolnych. W próbie *Kumada 2011* odsetek chorych, u których odnotowano świąd był trochę niższy w przypadku grupy otrzymującej telaprewir (18,3% vs 20,6%), jednak nie stwierdzono by różnice pomiędzy grupami okazały się znamienne statystycznie. Ryzyko względne wystąpienia świądu w grupie T12PR24/48 badania *ADVANCE* (grupa o najbardziej zgodnym z zalecanym schemacie dawkowania) wyniosło 1,37 (95% CI: 1,16; 1,63); NNT = 8 (95% CI: 5; 16).

W przypadku próby *PROVE2*, autorzy przedstawili również odsetki chorych, u których odnotowano świąd w trzecim stopniu ciężkości. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 92. Liczba i odsetek pacjentów ze świądem w 3. stopniu ciężkości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *PROVE2*.

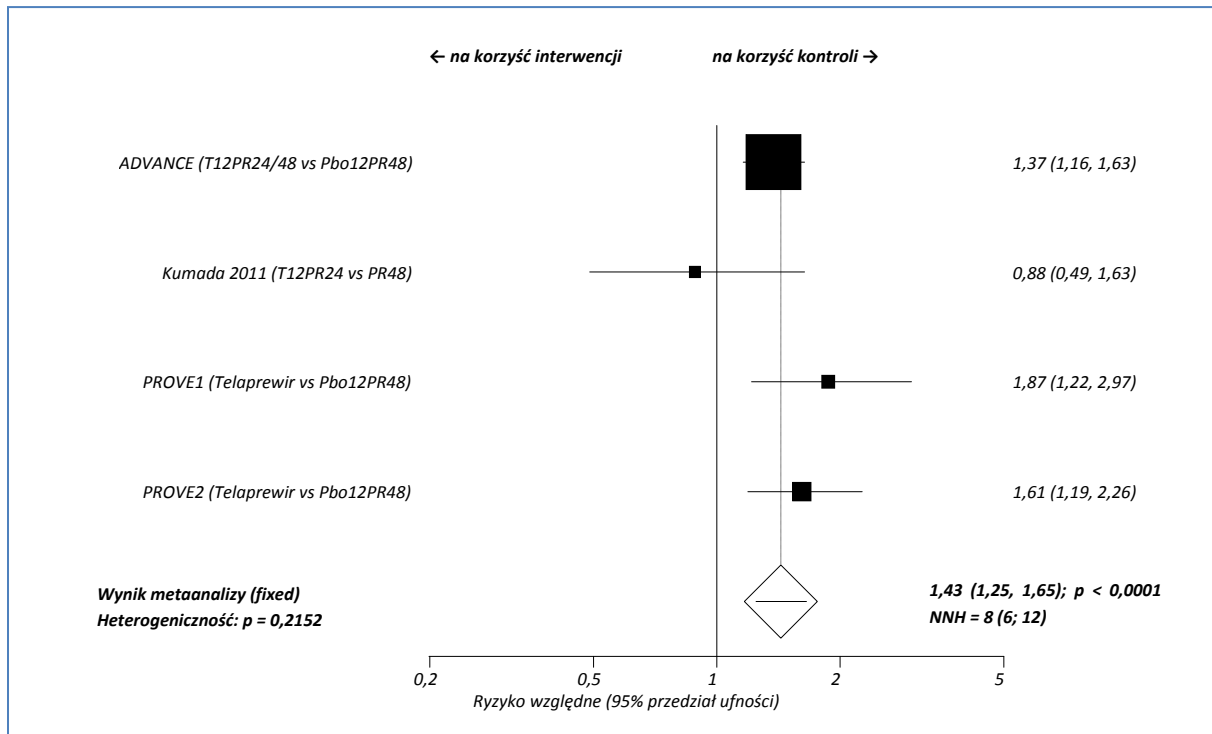
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	2	2%					5,06 (0,46; 56,02); NS
	T12PR12	82	1	1%	Pbo12PR48	82	0	0%	3,00 (0,25; 36,29); NS
	T12P12	78	1	1%					3,15 (0,26; 38,13); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Nie stwierdzono, by świąd w 3. stopniu ciężkości występował znamiennie częściej w grupie otrzymującej terapię skojarzoną z telaprewirem, niż w grupie kontrolnej. W badaniu zaznaczono, że świąd ustępował po wstrzymaniu podawania telaprewiru i zastosowaniu miejscowego leczenia (kortykosteroidy, w niektórych przypadkach podawano kortykosteroidy systemowe).

Poniżej na wykresie zaprezentowano wynik metaanalizy danych z badań *ADVANCE*, *PROVE1*, *PROVE2* i *Kumada 2011* porównującej ryzyko wystąpienia świądu u chorych leczonych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią wobec kontroli bez telaprewiru.

Wykres 39. Metaanaliza ryzyka wystąpienia świądu; telaprewir ze standardową terapią; badania ADVANCE, Kumada 2011, PROVE1 i PROVE2.



Wynik metaanalizy wskazuje na wyższe o 44% ryzyko wystąpienia świądu w grupie chorych otrzymujących telaprewir wraz ze standardową terapią, w porównaniu do samej standardowej terapii, RR = 1,43 (95% CI: 1,25; 1,65), wynik ten był znamiennej statystycznie ($p < 0,0001$). Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 8 (95% CI: 6; 12), więc lecząc 8 chorych schematem zawierającym telaprewir, zamiast terapii standardowej, można oczekiwać jednego dodatkowego przypadku świądu. Nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,2152$), więc w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych.

2.6.5.6.2 Świąd całego ciała

Informacje na temat powyższego działania niepożądanego przedstawia jedno analizowane badanie (PROVE1). W tabeli poniżej zaprezentowano dane liczbowe odnośnie zaobserwowanych przypadków świądu całego ciała (z ang. *generalized pruritus*).

Tabela 93. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił świąd całego ciała; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE1.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE1	T12PR24	79	8*	10%					16,14 (1,67; 161,10); NNH = 10 (6; 21)
	T12PR48	79	14*	18%	Pbo12PR48	75	0*	0%	27,54 (2,92; 269,65); NNH = 6 (4; 10)
	T12PR12	17	3*	18%					30,20 (2,92; 315,22); NNH = 6 (3; 12)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Świąd całego ciała opisano tylko w próbie PROVE1 – wystąpiło u 10-18% chorych z grup z telaprewirem, natomiast w grupie kontrolnej żaden pacjent nie doświadczył tego działania niepożądanego. Obliczone ryzyka względne dla każdej z grup z telaprewirem w porównaniu do kontroli były istotne statystycznie i wskazywały większe prawdopodobieństwo wystąpienia świądu całego ciała u chorych otrzymujących oprócz standardowej terapii telaprewir.

2.6.5.6.3 Wysypka

Wysypka była częstym działaniem niepożądanym występującym u pacjentów z badań ADVANCE, PROVE1, PROVE2 i Kumada 2011. Liczbę i odsetek chorych, u których wystąpiła wysypka, zebrano w tabeli poniżej. Istotne statystycznie wyniki wyróżniono pogrubionym drukiem.

Tabela 94. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła wysypka; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, PROVE1, PROVE2 i Kumada 2011.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	133	37%					1,50 (1,20; 1,89); NNH = 9 (6; 18)
	T8Pbo4PR24/48	364	129	35%	Pbo12PR48	361	88	24%	1,45 (1,16; 1,83); NNH = 10 (6; 23)
Kumada 2011	T12PR24	126	48	38,1%	PR48	63	18	28,6%	1,33 (0,87; 2,12); NS
	T12PR24	79	47*	60%					1,44 (1,05; 2,01); NNH = 6 (4; 44)
PROVE1^	T12PR48	79	48*	61%	Pbo12PR48	75	31*	41%	1,47 (1,07; 2,05); NNH = 6 (3; 28)
	T12PR12	17	9*	53%					1,28 (0,71; 2,03); NS

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE2	T12PR24	81	40	49%					1,40 (0,97; 2,03); NS
	T12PR12	82	36	44%	Pbo12PR48	82	29	35%	1,24 (0,85; 1,82); NS
	T12P12	78	37	47%					1,34 (0,93; 1,96); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

^ w tym łagodna forma wysypki wystąpiła u 33%, 39%, 47% oraz 32% chorych z grup T12PR24, T12PR48, T12PR12 oraz Pbo12PR48, natomiast umiarkowana u odpowiednio 18%, 17%, 0% oraz 8% chorych z tych grup. Ciężkie przypadki wysypki przedstawiono w osobnym rozdziale („Ciężkie działania niepożądane”, powyżej).

NS nieistotne statystycznie.

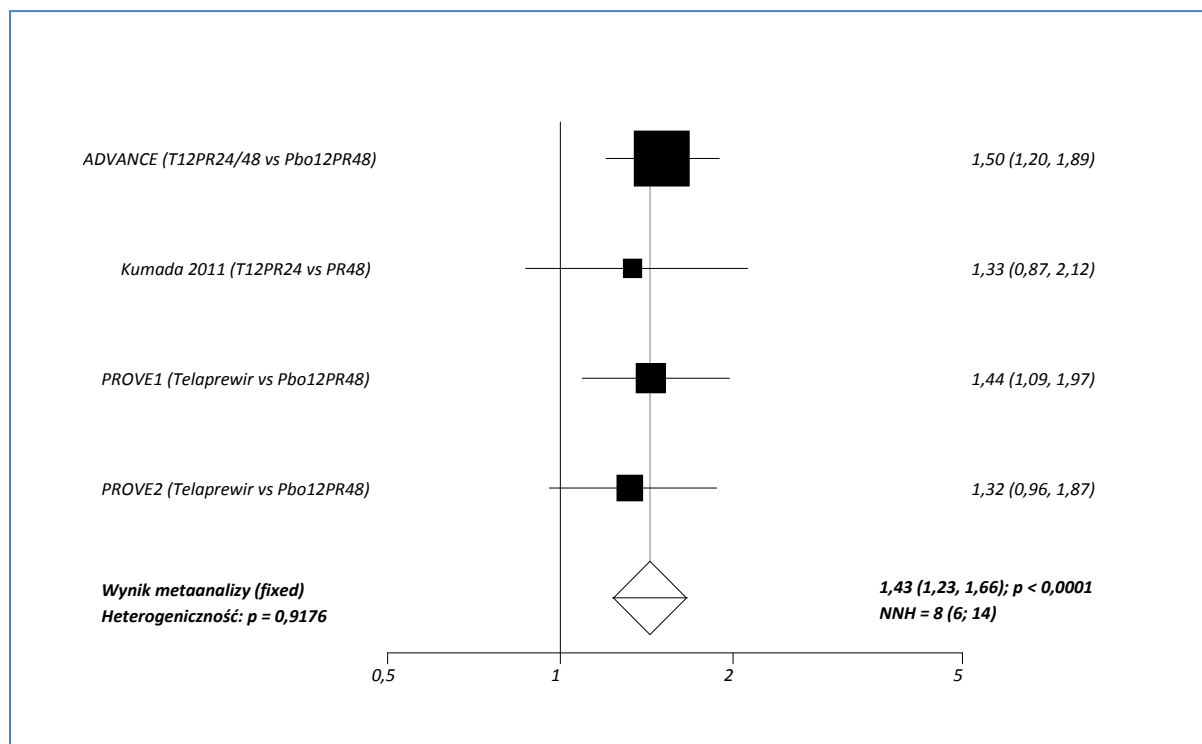
W badaniu *ADVANCE* wysypki były początkowo wypryskowe oraz odwracalne po zakończeniu stosowania telaprewiru. Odnotowano jeden przypadek zespołu Stevens-Johnsona, który pojawił się około 11 tygodni po ostatniej dawce telaprewiru. W przypadku wystąpienia wysypki, w pierwszej kolejności wycofywano telaprewir w celu łagodzenia jej objawów. Podobnie, w badaniu *Kumada 2011* zaznaczono że objawy wysypki ustępowały po wycofaniu telaprewiru oraz zastosowaniu miejscowych środków (np. kortykosteroidów). Ryzyko wystąpienia wysypki w grupie chorych otrzymujących najbardziej zgodny z zalecanym schemat leczenia (T12PR24/48, badanie *ADVANCE*) wyniosło 1,50 (95% CI: 1,20; 1,89), NNT = 9 (95% CI: 6; 18).

W próbie klinicznej *PROVE1* wszystkie przypadki były uznane za typowe polekowe wysypki grudkowe. Przypadki poważnych wysypek ustąpiły po zakończeniu leczenia. Tylko w grupie T12PR12 ryzyko wystąpienia wysypki nie było znamienne większe niż w grupie kontrolnej, dla pozostałych porównań grup z telaprewirem z kontrolą wykazano istotnie większe (o około 50%) prawdopodobieństwo wystąpienia tego działania niepożądanego.

Autorzy badania *PROVE2* podali informację, że wysypki w grupach telaprewiru były zazwyczaj grudkowe i klinicznie podobne do tych obserwowanych w reakcjach na lek, a mediana czasu do ich wystąpienia wynosiła 9-12 dni. Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami otrzymującymi telaprewir a kontrolą.

Wykres poniżej przedstawia wyniki metaanalizy danych dotyczących chorych z wysypką z badań *ADVANCE*, *PROVE1*, *PROVE2* i *Kumada 2011*.

Wykres 40. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wysypki; telaprewir ze standardową terapią; badania ADVANCE, Kumada 2011, PROVE1 i PROVE2.



Wynik metaanalizy wskazuje na znamienne różnice pomiędzy grupami otrzymującymi standardową terapią z telaprewirem oraz samą standardową terapią w ryzyku wystąpienia wysypki, które było o około 57% wyższe w grupie otrzymującej schemat leczenia zawierający telaprewir, RR = 1,43 (95% CI: 1,23; 1,66), wynik ten był znamienne statystycznie ($p < 0,0001$). Wskaźnik NNH obliczony dla tego porównania wyniósł 8 (95% CI: 6; 14), co oznacza, że leczenie 8 chorych schematem zawierającym telaprewir, zamiast schematu zawierającego standardową terapią, ryzykuje się wystąpienie jednego dodatkowego przypadku wysypki. Obliczenia wykonano przy użyciu modelu efektów stałych, z uwagi na brak znamiennej statystycznie heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,9176$).

W przypadku badań ADVANCE, PROVE1 oraz PROVE2, autorzy przedstawili również odsetki chorych, u których odnotowano wysypkę w stopniu ciężkim (co najmniej 3. stopień ciężkości). Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 95. Liczba i odsetek pacjentów z ciężką wysypką; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, PROVE1 oraz PROVE2.

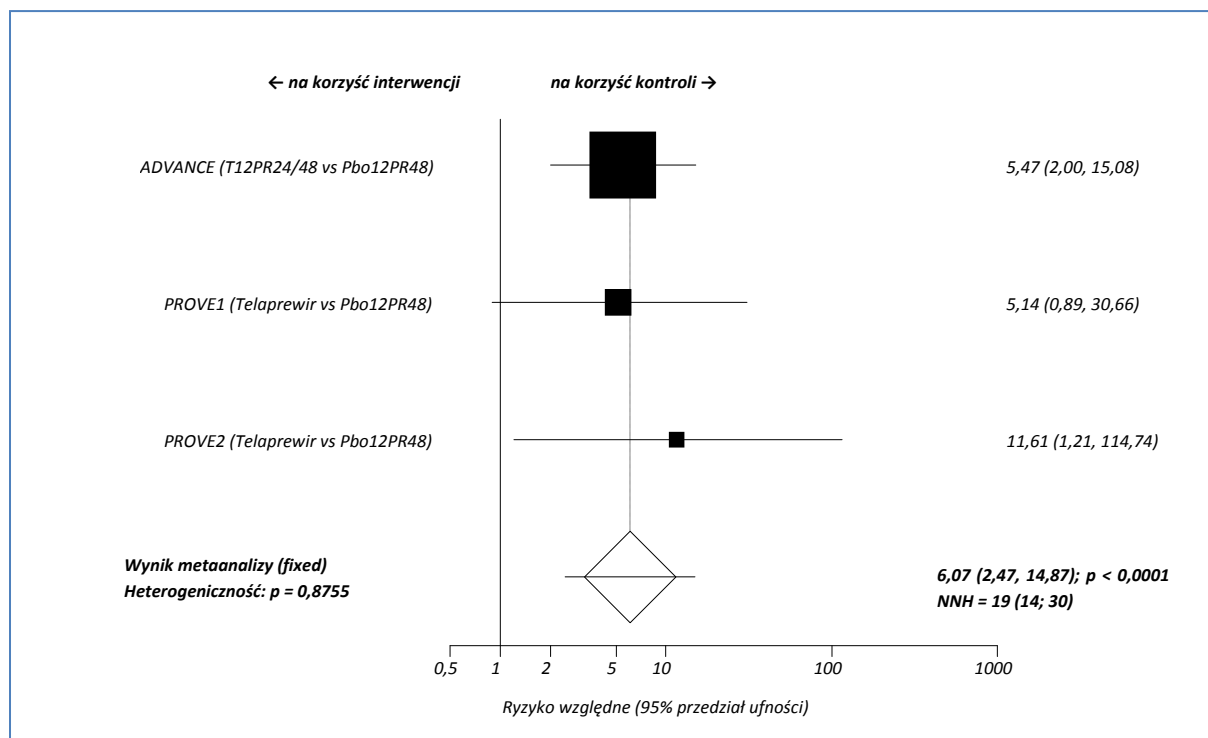
Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	22*	6%	Pbo12PR48	361	4*	1%	5,47 (2,00; 15,08); NNT = 21 (13; 42)	
	T8Pbo4PR24/48	364	15*	4%			3,72 (1,31; 10,60); NNT = 34 (18; 132)			
PROVE1	T12PR24	79	7*	9%	Pbo12PR48	75	1*	1%	6,65 (1,11; 40,97); NNT = 14 (7; 157)	
	T12PR48	79	4*	5%						3,80 (0,59; 25,00); NS
	T12PR12	17	1*	6%						4,41 (0,47; 40,47); NS
PROVE2	T12PR24	81	6	7%	Pbo12PR48	82	0	0%	13,16 (1,33; 133,18); NNT = 14 (7; 37)	
	T12PR12	82	5	6%						11,00 (1,10; 112,51); NNT = 17 (8; 69)
	T12P12	78	2	3%						5,25 (0,48; 58,15); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W większości analizowanych przypadków, ciężka wysypka występowała znamiennej częściej w grupach otrzymujących telaprewir, w porównaniu do terapii standardowej, jednak ogólna jej częstość była niska i nie przekraczała 10%. Ryzyko względne wystąpienia ciężkiej wysypki w grupie T12PR24/48 badania *ADVANCE* (grupa o najbardziej zgodnym z zalecanym schemacie dawkowania) wyniosło 5,47 (95% CI: 2,00; 15,08), NNT = 21 (95% CI: 13; 42).

Na podstawie tych danych, przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia ciężkiej wysypki. Wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 41. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkiej wysypki; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, PROVE1 oraz PROVE2.



Ryzyko wystąpienia ciężkiej wysypki okazało się znamienne wyższe w przypadku zastosowania schematu leczenia zawierającego telaprewir, w porównaniu do kontroli którą stanowiła standardowa terapia: RR = 6,07 (95% CI: 2,47; 14,87), co było istotnym statystycznie wynikiem ($p < 0,0001$) wskazującym na ponad sześciokrotnie zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej wysypki u chorych otrzymujących telaprewir. Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 19 (95% CI: 14; 30), co oznacza że lecząc 19 chorych schematem zawierającym telaprewir ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku ciężkiej wysypki. Nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,8755$), dlatego w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych.

2.6.5.6.4 Wysypka polekowa

Występowanie wysypki polekowej (z ang. *drug eruption*) obserwowano w próbie *Kumada 2011*. Liczbę i odsetek chorych, u których wystąpiło to działanie niepożądane przedstawiono w poniższej tabeli. Pogrubioną czcionką wyróżniono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 96. Liczba i odsetek pacjentów z wysypką polekową; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie Kumada 2011.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Kumada 2011	T12PR24	126	37	29,4%	PR48	63	2	3,2%	9,25 (2,63; 34,29); NNH = 4 (3; 7)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wysypka polekowa występowała znacznie częściej w grupie chorych otrzymujących telaprewir (29,4% vs 3,2%) oszacowane ryzyko wystąpienia tego AE było ponad 9-krotnie większe w grupie otrzymującej telaprewir, RR = 9,25 (95% CI: 2,63; 34,29), co było znamienym statystycznie wynikiem. Wskaźnik NNH obliczony dla tego porównania wyniósł 4 (95% CI: 3; 7), więc lecząc 4 chorych schematem leczenia zawierającym telaprewir, zamiast standardową terapią ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego działania niepożądanego w postaci wysypki polekowej.

2.6.5.6.5 Suchość skóry

Informacje o liczbie i odsetku chorych, u których odnotowano suchość skóry podano w badaniach *ADVANCE*, *PROVE1* oraz *PROVE2* zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 97. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła suchość skóry; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *ADVANCE*, *PROVE1*, *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	63	17%	Pbo12PR48	361	66	18%	0,95 (0,69; 1,30); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	66	18%					0,99 (0,73; 1,35); NS
<i>PROVE1</i>	T12PR24	79	14*	18%	Pbo12PR48	75	19*	25%	0,70 (0,38; 1,28); NS
	T12PR48	79	13*	17%					0,65 (0,35; 1,20); NS
	T12PR12	17	1*	6%					0,23 (0,04; 1,13); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	21	26%	Pbo12PR48	82	29	35%	0,73 (0,46; 1,16); NS
	T12PR12	82	21	26%					0,72 (0,45; 1,15); NS
	T12P12	78	22	28%					0,80 (0,50; 1,25); NS

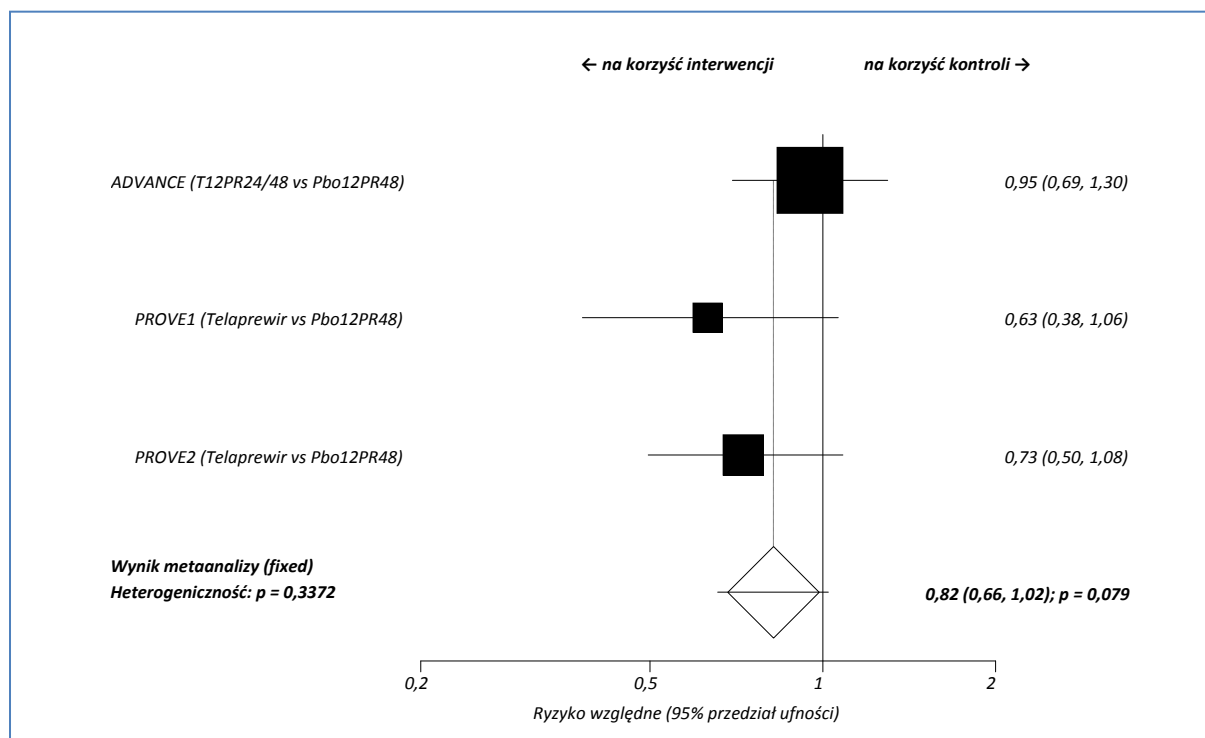
* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko wystąpienia suchości skóry było porównywalne w grupach otrzymujących telaprewir w skojarzeniu ze standardową terapią i w grupach kontrolnych. Suchość skóry raportowano u kilkunastu

procent pacjentów (6% do 26%) w poszczególnych badaniach. W grupie otrzymującej schemat leczenia najbardziej zgodny z zalecanym (grupa T12PR24/48 badania ADVANCE) ryzyko względne wystąpienia suchości skóry wobec kontroli wyniosło 0,95 (95% CI: 0,69; 1,30).

Dane z badań ADVANCE, PROVE1 i PROVE2 umożliwiły przeprowadzenie statystycznej syntezy ryzyka wystąpienia suchości skóry, której wynik zamieszczono na wykresie poniżej.

Wykres 42. Metaanaliza ryzyka wystąpienia suchości skóry; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, PROVE1 i PROVE2.



Ryzyko wystąpienia suchości skóry było podobne w grupie otrzymującej schemat leczenia zawierający telaprewir oraz w grupie leczonej standardową terapią, RR = 0,82 (95% CI: 0,66; 1,02), $p = 0,079$, co wskazuje na brak znamiennego wpływu tego leku na ryzyko wystąpienia suchości skóry u leczonych nim chorych. W przypadku analizowanych danych nie odnotowano znamiennej statystycznie heterogeniczności ($p = 0,3372$), więc obliczenia wykonano w oparciu o model efektów stałych.

2.6.5.6 Rumień

To działanie niepożądane przedstawiono w badaniu Kumada 2011, dane odnośnie odsetka chorych u których wystąpiło przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 98. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił rumień; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie Kumada 2011.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Kumada 2011	T12PR24	126	9	7,1%	PR48	63	13	20,6%	0,35 (0,16; 0,75); NNT = 8 (4; 29)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku schematu leczenia zawierającego telaprewir, odnotowano mniejszy odsetek chorych, u których wystąpił rumień, niż w grupie otrzymującej standardowy schemat leczenia (7,1% vs 20,6%). Ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego było o 65% niższe w grupie otrzymującej telaprewir: RR = 0,35 (95% CI: 0,16; 0,75). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 8 (95% CI: 4; 29), co oznacza, że lecząc 8 chorych schematem zawierającym telaprewir zamiast standardowej terapii, ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku rumienia.

2.6.5.6.7 Utrata włosów

Dane dotyczące częstości występowania utraty włosów odnaleziono w badaniach *ADVANCE*, *PROVE1*, *PROVE2* oraz *Kumada 2011*. Tabela poniżej zawiera informacje dotyczące opisywanego działania niepożądanego. Pogrubioną czcionką wyróżniono istotne statystycznie wyniki.

Tabela 99. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła utrata włosów; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *ADVANCE*, *PROVE1*, *PROVE2* i *Kumada 2011*.

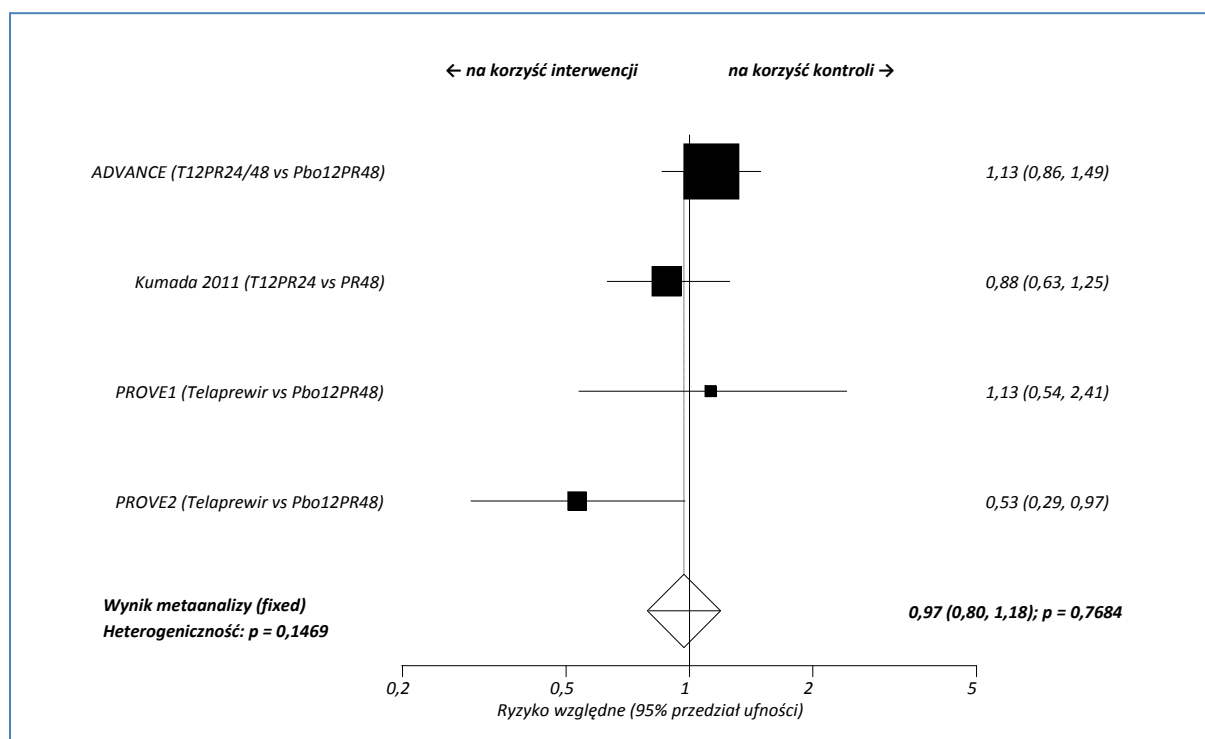
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	83	23%	Pbo12PR48	361	73	20%	1,13 (0,86; 1,49); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	81	22%					1,10 (0,83; 1,46); NS
<i>Kumada 2011</i>	T12PR24	126	51	40,5%	PR48	63	29	46,0%	0,88 (0,63; 1,25); NS
<i>PROVE1</i>	T12PR24	79	8*	10%	Pbo12PR48	75	8*	11%	0,95 (0,39; 2,33); NS
	T12PR48	79	13*	17%					1,54 (0,70; 3,46); NS
	T12PR12	17	0*	0%					0,25 (0,03; 2,21); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	15	19%	Pbo12PR48	82	17	21%	0,89 (0,48; 1,65); NS
	T12PR12	82	3	4%					0,18 (0,06; 0,53); NNT = 6 (4; 14)
	T12P12	78	11	14%					0,68 (0,34; 1,34); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Dla większości porównań ryzyko wystąpienia utraty włosów było porównywalne w grupach z telaprewirem wobec kontroli bez tego leku. Jedyne istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami uzyskano dla porównania T12PR12 vs Pbo12PR48 (badanie *PROVE2*), RR = 0,18 (95% CI: 0,06; 0,53). Wskaźnik NNT wyniósł 6 (95% CI: 4; 14) co znaczy, że lecząc 6 chorych 12 tygodni telaprewirem, peg-IFN oraz rybawiryną unikniemy wystąpienia utraty włosów u jednego chorego więcej niż w przypadku stosowania standardowej terapii wg schematu z grupy Pbo12PR48. W przypadku grupy o schemacie najbardziej zgodnym z zalecanym leczeniem (T12PR24/48, badanie *ADVANCE*), ryzyko względne wystąpienia utraty włosów wobec grupy kontrolnej wyniosło 1,13 (95% CI: 0,86; 1,49).

Poniższy wykres przedstawia wyniki metaanalizy ryzyka wystąpienia utraty włosów u chorych leczonych telaprewirem, peg-IFN i rybawiryną w porównaniu do pacjentów otrzymujących standardową terapię.

Wykres 43. Metaanaliza ryzyka wystąpienia utraty włosów; telaprewir ze standardową; badania *ADVANCE*, Kumada 2011, *PROVE1* i *PROVE2*.



Wynik metaanalizy wskazywał na podobne ryzyko wystąpienia utraty włosów u chorych otrzymujących schemat leczenia oparty na telaprewirze, w porównaniu do standardowego leczenia, RR = 0,97 (95% CI: 0,80; 1,18), wynik nie był znamieny statystycznie (p = 0,7684). Ponieważ nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności wśród analizowanych badań (p = 0,1469), w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych.

2.6.5.7 Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

W badaniu *PROVE2* podano ogólną liczbę i odsetek chorych, u których odnotowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Dane te zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 100. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia żołądkowo-jelitowe; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	62	77%					0,91 (0,77; 1,06); NS
	T12PR12	82	68	83%	Pbo12PR48	82	69	84%	0,99 (0,85; 1,14); NS
	T12P12	78	56	72%					0,85 (0,71; 1,01); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Uzyskane ryzyka względne świadczą o zbliżonym prawdopodobieństwie wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w grupach przyjmujących telaprewir w porównaniu do kontroli. Takie działania niepożądane odnotowano u około 70% do ponad 80% pacjentów w obydwu badaniach.

W przypadku próby *PROVE2*, autorzy przedstawili również odsetki chorych, u których odnotowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe w trzecim stopniu ciężkości. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 101. Liczba i odsetek pacjentów z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi w 3. stopniu ciężkości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	2	2%					5,06 (0,46; 56,02); NS
	T12PR12	82	1	1%	Pbo12PR48	82	0	0%	3,00 (0,25; 36,29); NS
	T12P12	78	1	1%					3,15 (0,26; 38,13); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w 3. stopniu ciężkości było podobne pomiędzy analizowanymi schematami leczenia.

2.6.5.7.1 Nudności

Powyższy punkt końcowy opisywano we wszystkich analizowanych próbach klinicznych: *ADVANCE*, *Kumada 2011*, *PROVE1* oraz *PROVE2*. Dane uzyskane z badań zaprezentowano w tabelach zamieszczonych poniżej, pogrubionym drukiem zaznaczając znamienne wyniki.

Tabela 102. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *ADVANCE*, *Kumada 2011*, *PROVE1* i *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	156	43%	Pbo12PR48	361	112	31%	1,39 (1,14; 1,68); NNH = 9 (6; 21)
	T8Pbo4PR24/48	364	146	40%					1,29 (1,06; 1,58); NNH = 12 (7; 48)
<i>Kumada 2011</i>	T12PR24	126	32	25,4%	PR48	63	7	11,1%	2,29 (1,12; 4,88); NNH = 7 (5; 45)
<i>PROVE1</i>	T12PR24	79	44*	56%	Pbo12PR48	75	22*	29%	1,90 (1,29; 2,87); NNH = 4 (3; 10)
	T12PR48	79	38*	48%					1,64 (1,09; 2,51); NNH = 6 (4; 31)
<i>PROVE2</i>	T12PR12	17	11*	65%	Pbo12PR48	82	33	40%	2,21 (1,27; 3,52); NNH = 3 (2; 11)
	T12PR24	81	39	48%					1,20 (0,85; 1,70); NS
	T12PR12	82	39	48%					1,18 (0,84; 1,68); NS
	T12P12	78	24	31%					0,76 (0,50; 1,16); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS - nieistotne statystycznie.

Badania *ADVANCE*, *PROVE1* oraz *Kumada 2011* wykazały, że prawdopodobieństwo wystąpienia nudności jest większe u chorych przyjmujących telaprewir niż w grupie kontrolnej (istotne statystycznie wyniki dla porównania każdej z grup z telaprewirem z kontrolą bez tego leku). Próba kliniczna *PROVE2* nie wykazała podobnej zależności, obliczone dla niej ryzyko względne nie były znamienne statystycznie. W przypadku badania *ADVANCE*, w grupie najbardziej zgodnej z zalecanym schematem leczenia (T12PR24/48), ryzyko względne wystąpienia nudności wobec grupy kontrolnej wyniosło 2,29 (95% CI: 1,12; 4,88), NNH = 7 (95% CI: 5; 45).

W przypadku próby *PROVE2*, autorzy przedstawili również odsetki chorych, u których odnotowano nudności w trzecim stopniu ciężkości. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 103. Liczba i odsetek pacjentów z nudnościami w 3. stopniu ciężkości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *PROVE2*.

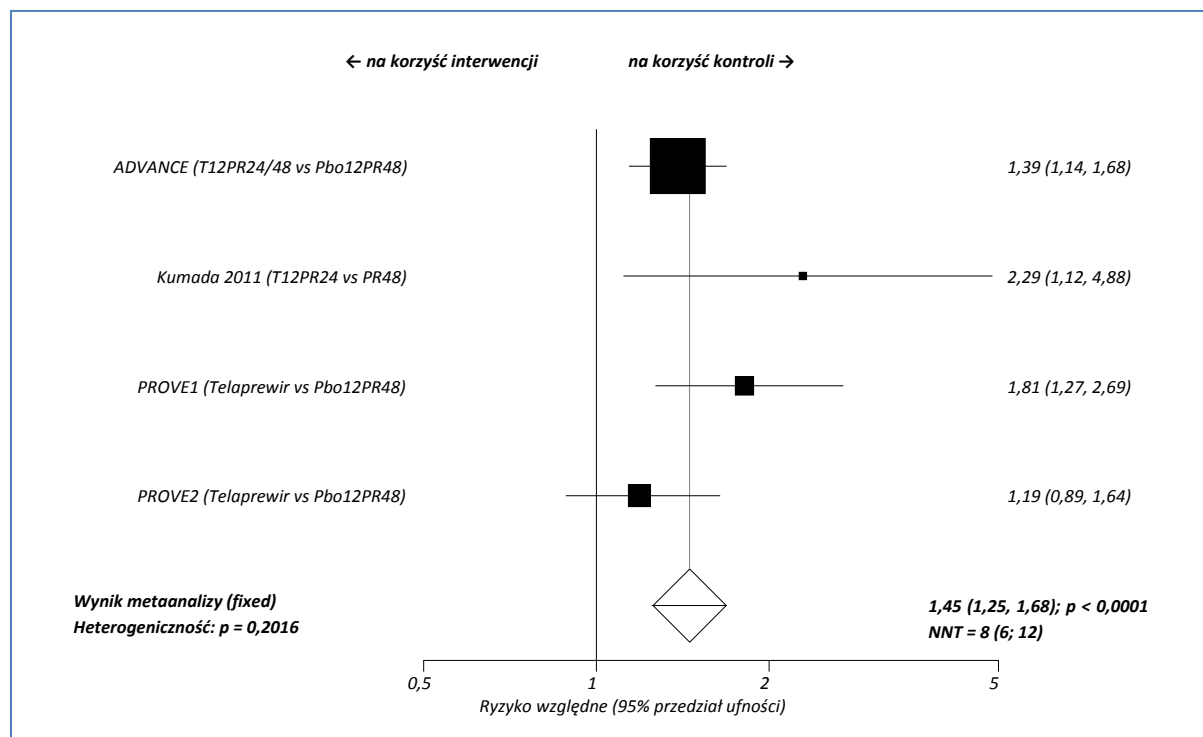
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	1	1%					3,04 (0,25; 36,73); NS
	T12PR12	82	0	0%	Pbo12PR48	82	0	0%	1,00 (0,06; 17,22); NS
	T12P12	78	0	0%					1,05 (0,06; 18,09); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Wyniki badania *PROVE2* wskazują na brak znamienych statystycznie różnic w częstości występowania nudności w 3. stopniu ciężkości pomiędzy analizowanymi grupami.

Poniżej na wykresie zestawiono wyniki metaanalizy danych z badań *ADVANCE*, *Kumada 2011*, *PROVE1* i *PROVE2* na temat ryzyka wystąpienia nudności.

Wykres 44. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *ADVANCE*, *Kumada 2011*, *PROVE1* i *PROVE2*.



Wynik metaanalizy wskazywał na wyższe o 43% ryzyko wystąpienia nudności w grupie otrzymującej schemat leczenia zawierający telaprewir, w porównaniu do standardowej grupy kontrolnej, RR = 1,45

(95% CI: 1,25; 1,68), wynik ten był znamieny statystycznie ($p < 0,0001$). Wskaźnik NNH obliczony dla tego porównania wyniósł 8 (95% CI: 6; 12), więc lecząc 8 chorych schematem zawierającym telaprewir, zamiast standardowego schematu leczenia ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego działania niepożądanego w postaci nudności. Analizowane dane charakteryzowała nieznamienna heterogeniczność ($p = 0,2016$), więc obliczenia wykonano wykorzystując model efektów losowych.

2.6.5.7.2 Zaparcia

Zaparcia były działaniem niepożądanym obserwowanym w badaniu *Kumada 2011*. Dane na temat liczby chorych, u których stwierdzono to działanie niepożądane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 104. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaparcia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *Kumada 2011*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>Kumada 2011</i>	T12PR24	126	14	11,1%	PR48	63	13	20,6%	0,54 (0,27; 1,07); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Kumada 2011* obserwowano niższy odsetek chorych z zaparciami w grupie otrzymującej schemat leczenia oparty na telaprewirze w porównaniu do grupy kontrolnej, gdzie zastosowano standardową terapię (11,1% vs 20,6%), jednak nie stwierdzono by ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego różniło się pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 0,54 (95% CI: 0,27; 1,07).

2.6.5.7.3 Biegunka

Dane dotyczące odsetka chorych, u których występowała biegunka zamieszczono w badaniach *ADVANCE*, *PROVE1*, *PROVE2* oraz *Kumada 2011*. Dostępne informacje zamieszczono w poniższych tabelach. Pogrubioną czcionką wyróżniono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 105. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *ADVANCE*, *Kumada 2011*, *PROVE1* i *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	102	28%	Pbo12PR48	361	80	22%	1,27 (0,98; 1,64); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	115	32%					1,43 (1,12; 1,82); NNH = 11 (7; 34)

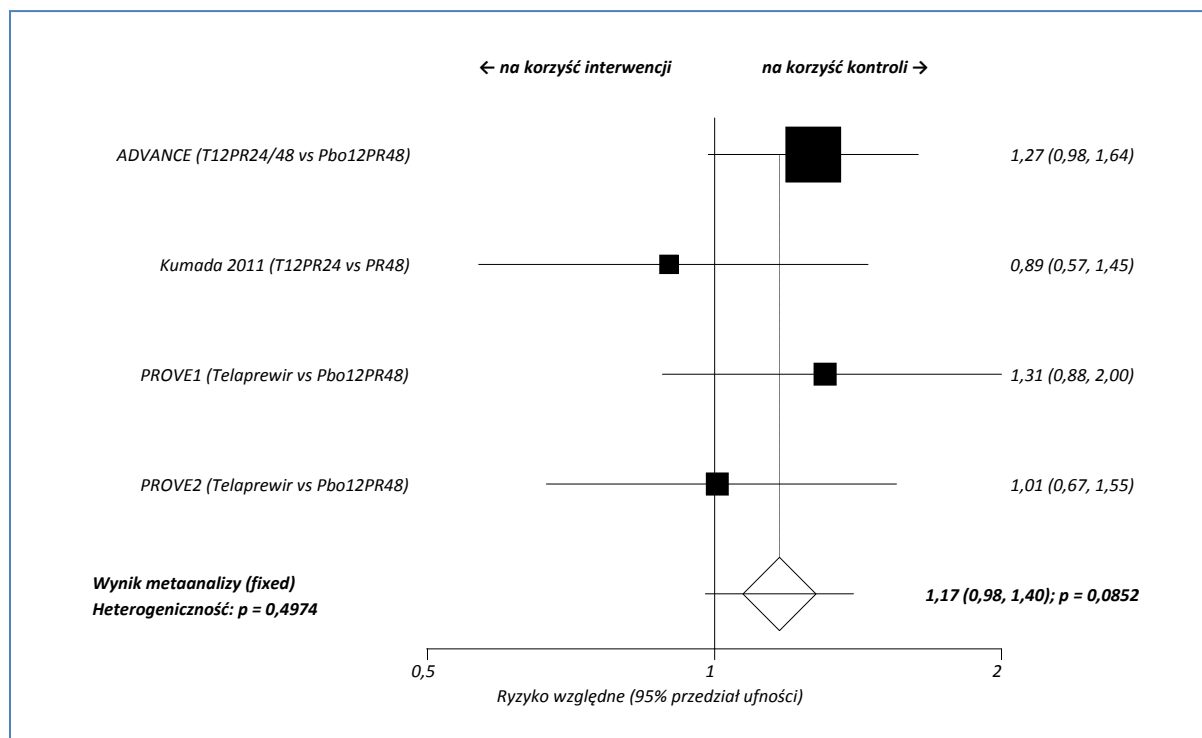
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>Kumada 2011</i>	T12PR24	126	34	27,0%	PR48	63	19	30,2%	0,89 (0,57; 1,45); NS
	T12PR24	79	33*	42%					1,49 (0,96; 2,35); NS
<i>PROVE1</i>	T12PR48	79	27*	34%	Pbo12PR48	75	21*	28%	1,22 (0,76; 1,97); NS
	T12PR12	17	4*	24%					0,84 (0,32; 1,89); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	20	25%					0,88 (0,53; 1,46); NS
	T12PR12	82	26	32%	Pbo12PR48	82	23	28%	1,13 (0,71; 1,81); NS
	T12P12	78	20	26%					0,91 (0,55; 1,52); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Istotne ryzyko względne wystąpienia biegunki u chorych wykazano tylko dla porównania grup T8Pbo4PR24/48 vs Pbo12PR48 z badania *ADVANCE*, ryzyko było równe 1,43 (95% CI: 1,12; 1,82), a współczynnik NNH wyniósł 11 (95% CI: 7; 34), co oznacza, że lecząc 11 chorych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią wg schematu przyjętego w grupie T8Pbo4PR24/48 ryzykujemy wystąpienie nudności u jednego chorego więcej, niż w przypadku standardowej terapii. W przypadku grupy najbardziej zgodnej z zalecanym schematem leczenia, T12PR24/48, ryzyko względne wystąpienia biegunki wobec grupy kontrolnej wyniosło 1,27 (95% CI: 0,98; 1,64) i nie było znamienne statystycznie. Oszacowane w pozostałych porównaniach prawdopodobieństwo wystąpienia biegunki nie różniło się znamienne pomiędzy grupami stosującymi telaprewir a kontrolą bez tego leku, a także pomiędzy grupami różniącymi się pod względem administrowanego peg-interferonu.

Wykres poniżej prezentuje wyniki metaanalizy ryzyka wystąpienia biegunki u chorych z badań *ADVANCE*, *PROVE1*, *PROVE2* i *Kumada 2011* leczonych terapią trójlekową zawierającą telaprewir w porównaniu do standardowej terapii.

Wykres 45. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, Kumada 2011, PROVE1 oraz PROVE2.



Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki nie przyniosła znamienych rezultatów – ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego w grupie chorych otrzymujących schemat leczenia z telaprewirem nie różniło się istotnie od tego obserwowanego w grupie otrzymującej standardową terapię, RR = 1,17 (95% CI: 0,98; 1,40), wynik ten nie był znamieny statystycznie ($p = 0,0852$). Ponieważ nie odnotowano znamiennej statystycznie heterogeniczności ($p = 0,4974$) wśród analizowanych danych, w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych.

2.6.5.7.4 Wymioty

Informacje o chorych, u których występowały wymioty zamieszczono w próbach klinicznych ADVANCE, Kumada 2011 oraz PROVE1. Tabele poniżej zawierają liczby oraz odsetki pacjentów z tym działaniem niepożądanym.

Tabela 106. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły wymioty; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, Kumada 2011 i PROVE1.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	55	15%	Pbo12PR48	361	38	11%	1,44 (0,98; 2,12); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	55	15%					1,44 (0,98; 2,11); NS
Kumada 2011	T12PR24	126	37	29,4%	PR48	63	9	14,3%	2,06 (1,10; 4,01) NNH = 7 (4; 45)
PROVE1	T12PR24	79	19*	24%	Pbo12PR48	75	9*	12%	2,00 (0,99; 4,12); NS
	T12PR48	79	16*	20%					1,69 (0,81; 3,55); NS
	T12PR12	17	3*	18%					1,47 (0,45; 4,29); NS

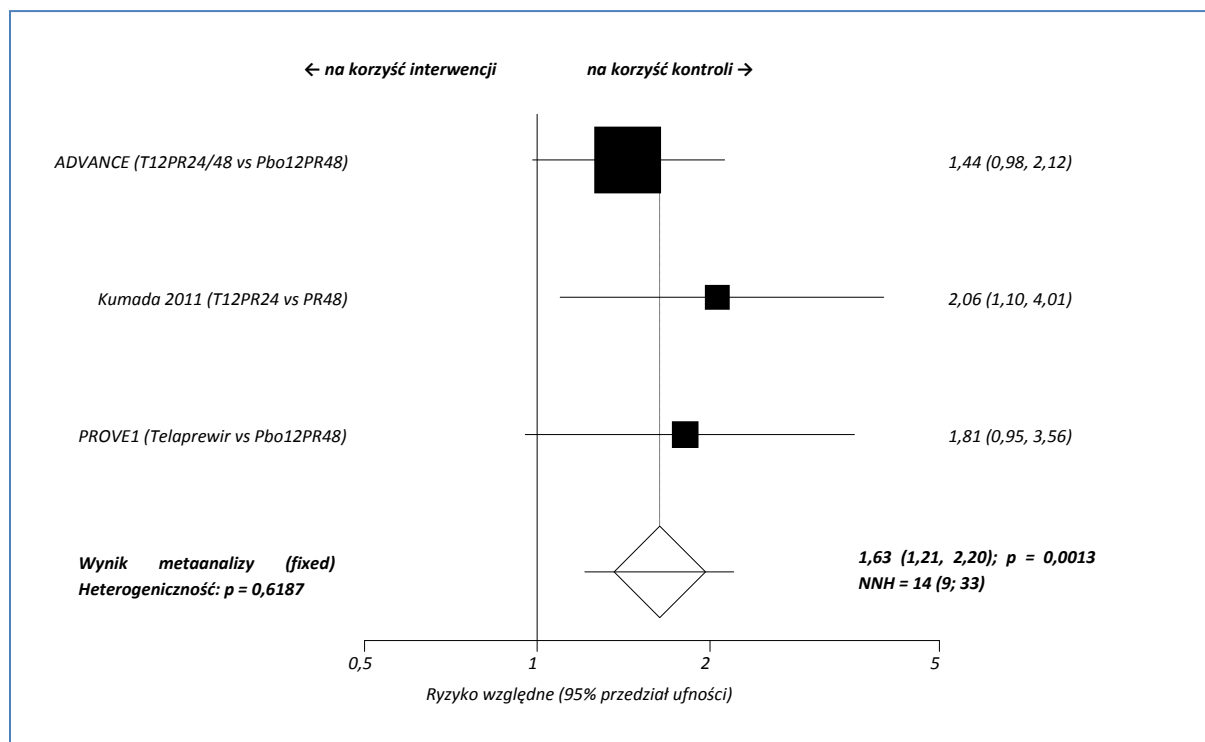
* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Prawdopodobieństwo wystąpienia wymiotów było podobne pomiędzy ocenianymi grupami, wyniki otrzymane dla porównań różnych schematów podawania telaprewiru skojarzonego z peg-IFN i rybawiryną ze standardową terapią nie były znamienne statystycznie. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w częstości tego działania niepożądanego w grupach różniących się przyjmowanymi peg-IFN. Dla porównania grupy T12PR24/48 badania *ADVANCE* (najbardziej zgodna z zalecanym schematem leczenia) z kontrolą oszacowane ryzyko względne wyniosło 1,44 (95% CI: 0,98; 2,12) i nie było znamienne statystycznie.

Z kolei w badaniu *Kumada 2011* odnotowano znamienne większe ryzyko wystąpienia wymiotów w grupie otrzymującej schemat leczenia oparty na telaprewirze, w porównaniu do standardowej terapii: RR = 2,06 (95% CI: 1,10; 4,01), NNH = 7 (95% CI: 4; 45).

Dane z badań *ADVANCE*, *Kumada 2011* i *PROVE1* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia wymiotów u chorych leczonych trójlekową terapią w porównaniu do terapii dwulekowej (bez telaprewiru).

Wykres 46. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów; telaprewir ze standardową terapią; badania ADVANCE, Kumada 2011 i PROVE1.



Stosowanie schematu leczenia opartego na telaprewirze wiązało się z większym o 63% ryzykiem wystąpienia wymiotów, niż w przypadku zastosowania standardowej terapii: RR = 1,63 (95% CI: 1,21; 2,20), co było znamienne statystycznie wynikiem ($p = 0,0013$). Wskaźnik NNH wyliczony dla tego porównania wyniósł 14 (95% CI: 9; 33), co oznacza że lecząc 14 chorych schematem leczenia uwzględniającym telaprewir, zamiast standardową terapią ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku wymiotów. Z uwagi na nieistotną heterogeniczność analizowanych danych ($p = 0,6187$), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych.

2.6.5.7.5 Żylaki odbytu

Dane dotyczące chorych, u których wystąpiły żylaki odbytu zamieszczono w dwóch badaniach: ADVANCE i PROVE1. Poniższa tabela zawiera liczbę i odsetek chorych, u których odnotowano to działanie niepożądane.

Tabela 107. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły żylaki odbytu; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE oraz PROVE1.

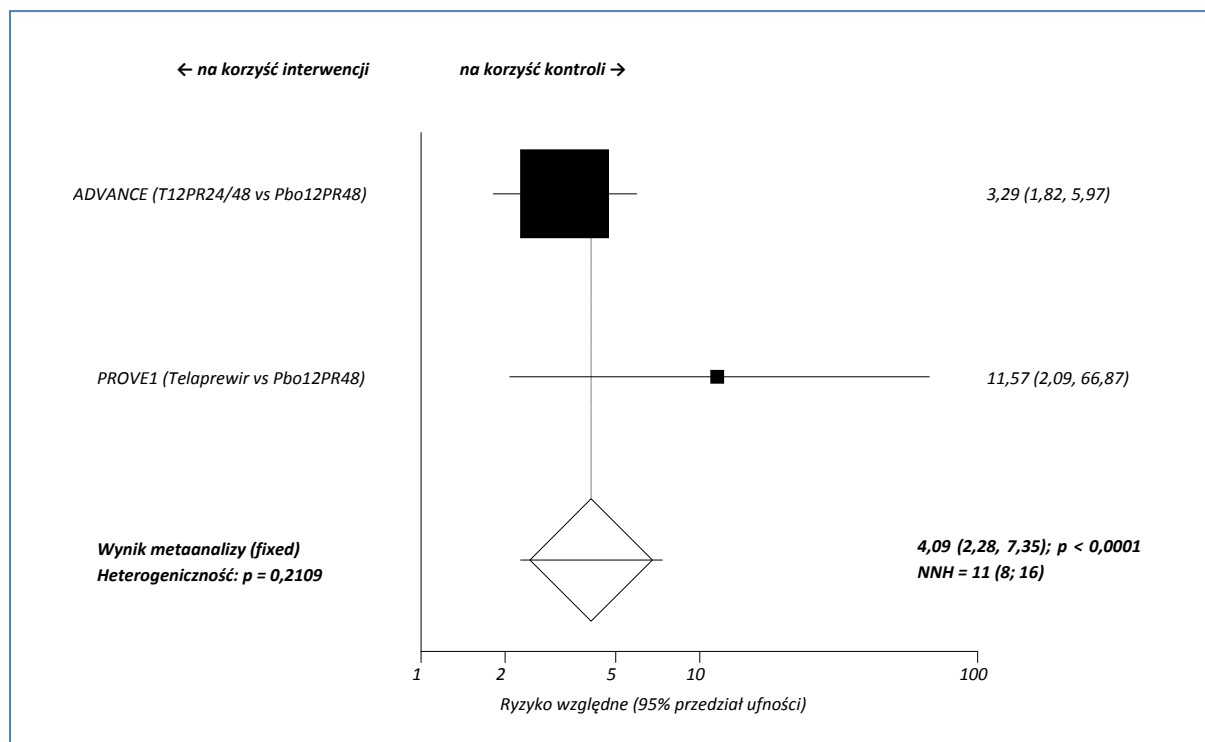
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%		
ADVANCE	T12PR24/48	363	43	12%	Pbo12PR48	361	13	4%	3,29 (1,82; 5,97); NNH = 13 (9; 23)	
	T8Pbo4PR24/48	364	43	12%						3,28 (1,82; 5,96); NNH = 13 (9; 23)
PROVE1	T12PR24	79	10*	13%	Pbo12PR48	75	1*	1%	9,49 (1,63; 56,94); NNH = 9 (5; 26)	
	T12PR48	79	13*	17%						12,34 (2,16; 72,91); NNH = 7 (4; 15)
	T12PR12	17	4*	24%						17,65 (2,77; 112,52); NNH = 5 (3; 14)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizowanych badaniach prawdopodobieństwo wystąpienia żylaków odbytu u chorych poddanych terapii telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną jest znamienne większe niż u chorych leczonych standardową terapią. W grupach z telaprewirem obecność hemoroidów stwierdzono u 12% chorych z badania ADVANCE i 13-24% pacjentów z badania PROVE1, natomiast w grupach kontrolnych te odsetki wynosiły odpowiednio 4% i 1%. W przypadku grupy najbardziej odpowiadającej zalecanemu schematowi leczenia (T12PR24/48, badanie ADVANCE), ryzyko względne wystąpienia żylaków odbytu wobec grupy kontrolnej wynosiło 3,29 (95% CI: 1,82; 5,97), NNH = 13 (95% CI: 9; 23).

Wyniki metaanalizy ryzyka wystąpienia żylaków odbytu podczas terapii opartej na telaprewirze lub samej standardowej terapii, wykonaną przy użyciu danych z obu przedstawionych badań, zamieszczono na wykresie poniżej.

Wykres 47. Metaanaliza ryzyka wystąpienia żylaków odbytu; telaprewir ze standardową terapią; badania ADVANCE oraz PROVE1.



Wynik metaanalizy wskazuje na ponad czterokrotnie większe ryzyko wystąpienia hemoroidów wśród chorych otrzymujących terapię opartą na telaprewirze w porównaniu do kontroli, RR = 4,09 (95% CI: 2,28; 7,35), wynik ten był znamieny statystycznie ($p < 0,0001$). Wskaźnik NNH wyniósł 11 (95% CI: 8; 16), więc leczenie 11 chorych terapią zawierającą telaprewir zamiast standardowym schematem leczenia wiąże się z ryzykiem wystąpienia dodatkowego przypadku żylaków odbytu. Heterogeniczność wyjściowych danych nie była znamienna statystycznie ($p = 0,2109$), więc w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych.

2.6.5.7.6 Dyskomfort w okolicy odbytu

Informacje na temat powyższego działania niepożądanego przedstawia badanie *ADVANCE*. W tabeli poniżej zaprezentowano dane liczbowe odnośnie zanotowanych przypadków dyskomfortu w okolicy odbytu.

Tabela 108. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił dyskomfort w okolicy odbytu; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie ADVANCE.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
ADVANCE	T12PR24/48	363	46	13%	Pbo12PR48	361	13	4%	3,52 (1,96; 6,36); NNH = 12 (8; 20)
	T8Pbo4PR24/48	364	30	8%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Dyskomfort w okolicy odbytu odnotowano u 13%, 8% i 4% chorych odpowiednio z grup T12PR24/48, T8Pbo4PR24/48 i Pbo12PR48 w badaniu ADVANCE. Uzyskane wyniki wskazują, iż leczenie telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną istotnie bardziej zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia powyższego działania niepożądanego niż standardowa terapia, ryzyko względne dla poszczególnych porównań wyniosło 3,52 (95% CI: 1,96; 6,36) i 2,29 (95% CI: 1,23; 4,28). Lecząc 12 lub 22 chorych z HCV-1 telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią odpowiednio wg schematów z grup T12PR24/48 i T8Pbo4PR24/48 ryzykujemy wystąpienie dyskomfortu w okolicy odbytu u jednego pacjenta więcej, niż gdyby podawać w tym czasie standardową terapię, odpowiednio NNH = 12 (95% CI: 8; 20) i NNH = 22 (95% CI: 13; 81).

2.6.5.7.7 Dyskomfort w jamie brzusznej

Dyskomfort odczuwany w jamie brzusznej był działaniem niepożądanym, które odnotowano w badaniu *Kumada 2011*. Dane na temat tego punktu końcowego zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 109. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił dyskomfort w jamie brzusznej; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie Kumada 2011.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>Kumada 2011</i>	T12PR24	126	23	18,3%	PR48	63	12	19,0%	0,96 (0,52; 1,80); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W próbie klinicznej *Kumada 2011* odsetek chorych, u których wystąpił dyskomfort w jamie brzusznej był podobny w obu analizowanych grupach (18,3% vs 19,0%) i nie stwierdzono, by ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego różniło się w sposób znamieny pomiędzy tymi grupami, RR = 0,96 (95% CI: 0,52; 1,80).

2.6.5.8 Zaburzenia układu nerwowego

Informacje na temat liczby i odsetka pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia układu nerwowego ogółem przedstawiono w badaniu *PROVE2*, dane zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 110. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia układu nerwowego; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	48	59%					1,08 (0,83; 1,42); NS
	T12PR12	82	49	60%	Pbo12PR48	82	45	55%	1,09 (0,83; 1,43); NS
	T12P12	78	43	55%					1,00 (0,76; 1,33); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Obliczone ryzyko dla danych z badania *PROVE2* nie różniło się znamienne między grupami.

W przypadku próby *PROVE2*, autorzy przedstawili również odsetki chorych, u których odnotowano zaburzenia układu nerwowego w trzecim stopniu ciężkości. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 111. Liczba i odsetek pacjentów z zaburzeniami układu nerwowego w 3. stopniu ciężkości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	1	1%					1,01 (0,11; 9,60); NS
	T12PR12	82	2	2%	Pbo12PR48	82	1	1%	2,00 (0,27; 15,11); NS
	T12P12	78	1	1%					1,05 (0,11; 9,97); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Zaburzenia układu nerwowego w 3. stopniu ciężkości występowały z podobną częstością w analizowanych grupach, i nie stwierdzono znamienych różnic wobec grupy kontrolnej.

2.6.5.8.1 Ból głowy

Ból głowy to jedno z działań niepożądanych, które wystąpiły w badaniach *ADVANCE*, *PROVE1*, *PROVE2* oraz *Kumada 2011*. Tabela poniżej prezentuje dane dotyczące liczby i odsetka chorych, u których zaobserwowano ból głowy. Pogrubionym drukiem wyróżniono istotne wyniki.

Tabela 112. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, Kumada 2011, PROVE1 i PROVE2.

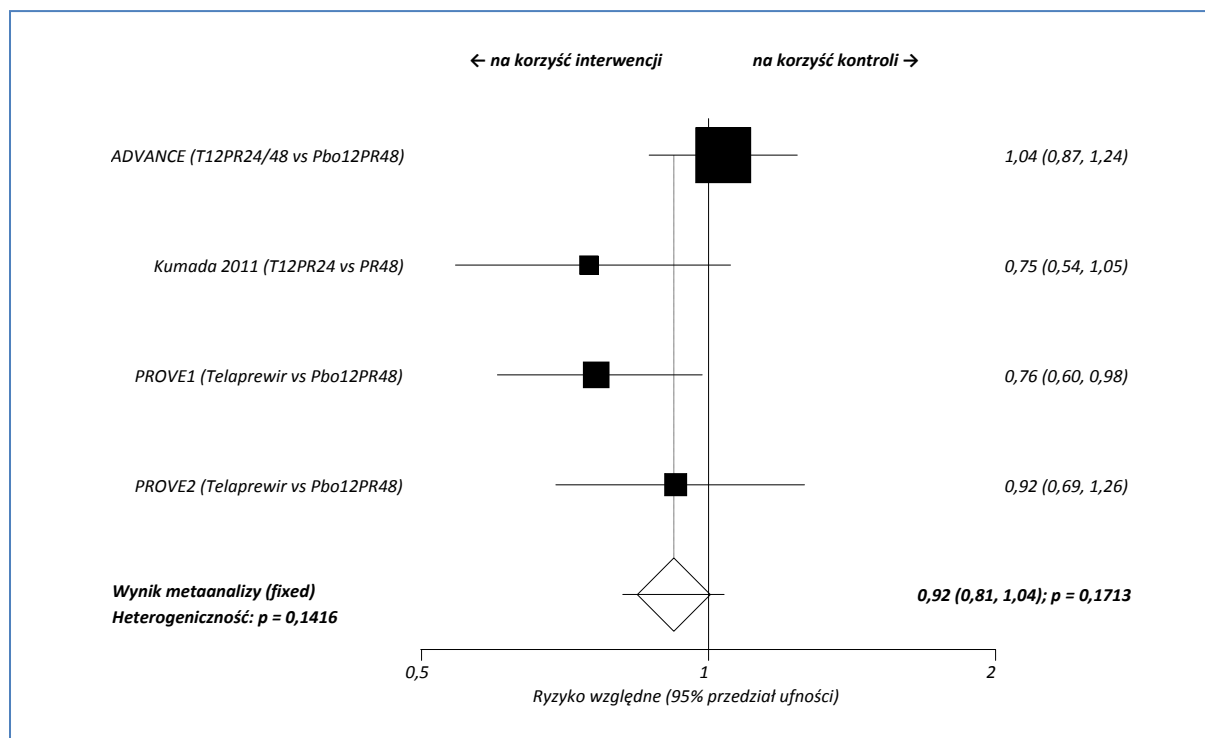
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	148	41%	Pbo12PR48	361	142	39%	1,04 (0,87; 1,24); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	156	43%					1,09 (0,92; 1,30); NS
Kumada 2011	T12PR24	126	48	38,1%	PR48	63	32	50,8%	0,75 (0,54; 1,05); NS
PROVE1	T12PR24	79	37*	47%	Pbo12PR48	75	45*	60%	0,78 (0,57; 1,05); NS
	T12PR48	79	34*	43%					0,72 (0,52; 0,98); NNT = 6 (4; 90)
	T12PR12	17	9*	53%					0,88 (0,50; 1,32); NS
PROVE2	T12PR24	81	36	44%	Pbo12PR48	82	37	45%	0,98 (0,70; 1,39); NS
	T12PR12	82	32	39%					0,86 (0,60; 1,24); NS
	T12P12	78	37	47%					1,05 (0,75; 1,47); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ból głowy był działaniem niepożądanym, którego prawdopodobieństwo wystąpienia było zbliżone w analizowanych grupach poszczególnych badań. Jedynie w przypadku porównania T12PR48 vs Pbo12PR48 (badanie *PROVE1*) uzyskano znamienne statystycznie wynik wskazujący na mniejsze o 28% ryzyko wystąpienia bólu głowy u chorych leczonych telaprewirem i standardową terapią, RR = 0,72 (95% CI: 0,52; 0,98). NNT wyniósł 6 (95% CI: 4; 90), znaczy to, że lecząc 6 chorych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią przez 48 tygodni unikniemy wystąpienia bólu głowy u jednego chorego więcej niż w przypadku leczenia standardowego. W przypadku porównania trójlekowej terapii różniące się typem użytego peg-interferonu (α -2a vs α -2b) nie wykazano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania bólu głowy. W przypadku grupy otrzymującej najbardziej zgodny z zalecanym schemat leczenia (T12PR24/48, badanie *ADVANCE*), ryzyko względne wystąpienia bólu głowy wobec grupy kontrolnej wyniosło 1,04 (95% CI: 0,87; 1,24), co nie było statystycznie znamienym wynikiem.

Poniżej na wykresie zaprezentowano wyniki metaanalizy ryzyka wystąpienia bólu głowy obliczonego na podstawie danych z badań *ADVANCE*, *PROVE1*, *PROVE2* i *Kumada 2011*.

Wykres 48. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, Kumada 2011, PROVE1 i PROVE2.



Metaanaliza danych z opisanych badań nie wykazała, by ryzyko wystąpienia bólu głowy różniło się w sposób znamienny pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 0,92 (95% CI: 0,81; 1,04) i wynik ten nie był znamienny statystycznie (p = 0,1713). Ponieważ nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,1416), obliczenia przeprowadzono w oparciu o model efektów stałych.

2.6.5.8.2 Zawroty głowy

Informacje na temat zawrotów głowy przedstawiają dwa analizowane badania *ADVANCE* i *PROVE1*. W tabeli poniżej zaprezentowano dane liczbowe odnośnie zaobserwowanych przypadków powyższego działania niepożądanego.

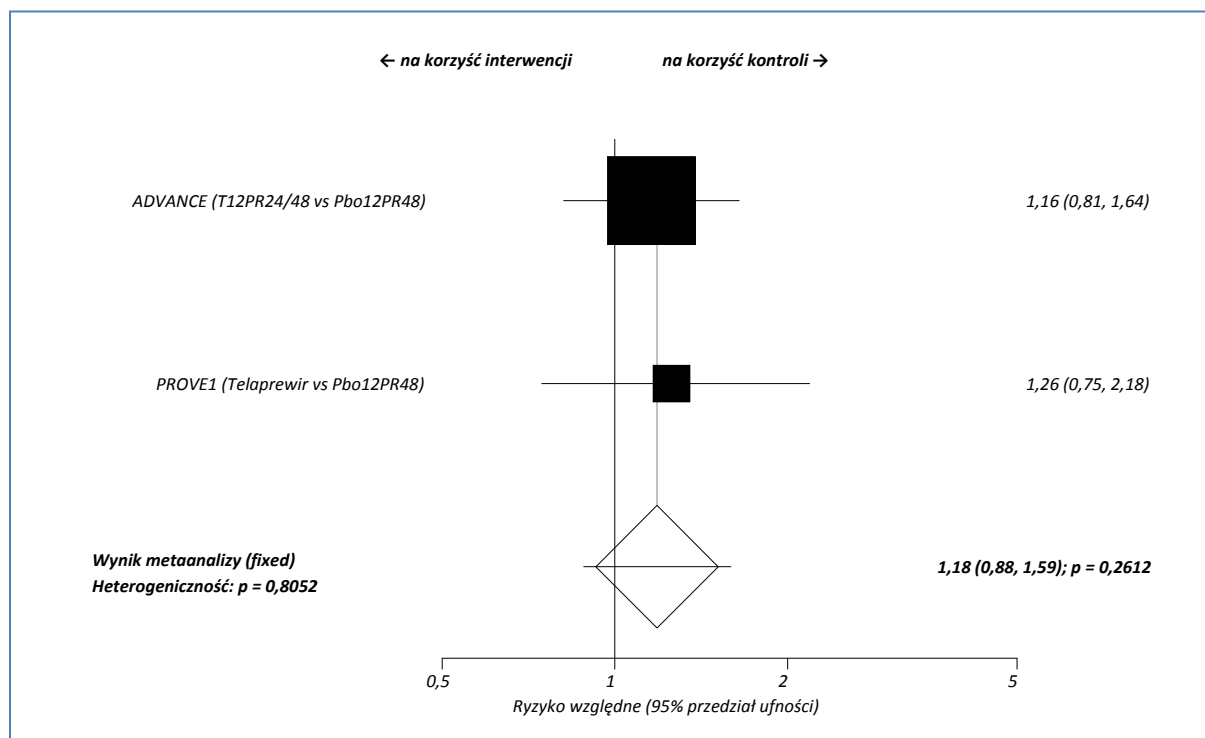
Tabela 113. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE i PROVE1.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
ADVANCE	T12PR24/48	363	57	16%	Pbo12PR48	361	49	14%	1,16 (0,81; 1,64); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	50	14%					1,01 (0,70; 1,46); NS
PROVE1	T12PR24	79	22*	28%	Pbo12PR48	75	14*	19%	1,49 (0,84; 2,69); NS
	T12PR48	79	15*	19%					1,02 (0,53; 1,94); NS
	T12PR12	17	4*	24%					1,26 (0,46; 3,02); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Odsetek pacjentów w analizowanych grupach, u których wystąpiły zawroty głowy był do siebie zbliżony – 14-16% w badaniu *ADVANCE* i 19-28% w *PROVE1*. Obliczone ryzyka względne pomiędzy grupami z telaprewirem a kontrolą nie wykazały istotności statystycznej. Dla grupy najbardziej zgodnej z zalecanym schematem leczenia (T12PR24/48 badania *ADVANCE*), ryzyko względne obliczone wobec grupy kontrolnej wyniosło 1,16 (95% CI: 0,81; 1,64) i nie było znamienne statystycznie.

Wykres 49. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zawrotów głowy; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *ADVANCE* oraz *PROVE1*.



Stosowanie telaprewiru nie wiązało się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia zawrotów głowy – uzyskane w wyniku metaanalizy ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego w grupie otrzymującej telaprewir wraz ze standardową terapią w stosunku do grupy gdzie stosowano terapię standardową bez tego leku wyniosło 1,18 (95% CI: 0,88; 1,59) i wynik ten nie był znamieny statystycznie ($p = 0,2612$). W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych, z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,8052$).

2.6.5.9 Zaburzenia układu krwiotwórczego lub limfotwórczego

Zbiorcze wyniki dla chorych, u których wystąpiły zaburzenia układu krwionośnego lub limfatycznego przedstawiono w badaniu *PROVE2*. Dane te zebrano w tabeli poniżej. Z kolei w próbie *Kumada 2011* przedstawiono ogólne uwagi dotyczące tych zaburzeń, które przedstawiono poniżej.

Tabela 114. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia układu krwionośnego lub limfatycznego; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *PROVE2*.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	25	31%					0,97 (0,62; 1,53); NS
	T12PR12	82	23	28%	Pbo12PR48	82	26	32%	0,88 (0,55; 1,41); NS
	T12P12	78	15	19%					0,61 (0,35; 1,04); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Obliczone ryzyka względne wystąpienia zaburzeń układu krwionośnego lub limfatycznego dla porównania grup z telaprewirem wobec kontroli bez tego leku nie osiągnęły progu znamienności statystycznej, co świadczy o zbliżonym prawdopodobieństwie wystąpienia powyższych zaburzeń w analizowanych grupach.

W przypadku badania *Kumada 2011* zaznaczono, że w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia odnotowano wzrost stężenia hemoglobiny w obu grupach, które wróciło do poziomu wyjściowego (przed rozpoczęciem terapii) po 12 tygodniach (i później) od zakończenia leczenia. Zmniejszenie liczby płytek krwi było większe w grupie otrzymującej telaprewir, wartości wróciły do poziomu wyjściowego po zakończeniu terapii. Z kolei zmniejszenie liczby neutrofilów było mniejsze w grupie otrzymującej telaprewir, po zakończeniu terapii obserwowano stopniowe zwiększanie się liczby tych komórek i w ciągu 12 tygodni od zakończenia leczenia ich liczba wracała do poziomu wyjściowego.

W przypadku próby *PROVE2*, autorzy przedstawili również odsetki chorych, u których odnotowano zaburzenia układu krwiotwórczego lub limfotwórczego w trzecim stopniu ciężkości. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 115. Liczba i odsetek pacjentów z zaburzeniami układu krwiotwórczego lub limfotwórczego w 3. stopniu ciężkości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	3	4%					0,43 (0,13; 1,48); NS
	T12PR12	82	5	6%	Pbo12PR48	82	7	9%	0,71 (0,25; 2,05); NS
	T12P12	78	3	4%					0,45 (0,13; 1,54); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Zaburzenia układu krwiotwórczego lub limfotwórczego w 3. stopniu ciężkości występowały z podobną częstością w analizowanych grupach zawierających schemat oparty na telaprewirze, oraz w grupie kontrolnej.

2.6.5.9.1 Niedokrwistość

Dane dotyczące powyższego działania niepożądanego odnaleziono w badaniach *ADVANCE*, *Kumada 2011*, *PROVE1* oraz *PROVE2*. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano przypadki wystąpienia niedokrwistości. Pogrubioną czcionką zostały zaznaczone istotne wyniki.

Tabela 116. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła niedokrwistość; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, Kumada 2011, PROVE1 i PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	135	37%					1,92 (1,50; 2,46); NNH = 6 (5; 9)*
					Pbo12PR48	361	70	19%	
	T8Pbo4PR24/48	364	141	39%					2,00 (1,57; 2,56); NNH = 6 (4; 8)*

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%		
Kumada 2011	Ogółem	126	115	91,3%		63	46	73,0%	1,25 (1,09; 1,51); NNH = 7 (5; 20)*	
	Stopień 1-2.	T12PR24	126	48*	38,1%	PR48	63	11*	17,5%	2,18 (1,26; 3,94); NNT = 5 (4; 15)* p = 0,0045
PROVE1		T12PR24	79	29*	37%				1,38 (0,86; 2,22); NS*	
		T12PR48	79	23*	29%	Pbo12PR48	75	20*	27%	1,09 (0,66; 1,82); NS*
		T12PR12	17	6*	35%				1,32 (0,60; 2,57); NS*	
PROVE2		T12PR24	81	22	27%				1,59 (0,89; 2,88); NS*	
		T12PR12	82	15	18%	Pbo12PR48	82	14	17%	1,07 (0,56; 2,06); NS*
		T12P12	78	7	9%				0,53 (0,23; 1,19); NS*	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko wystąpienia niedokrwistości u chorych zakażonych HVC-1 w badaniu *ADVANCE* okazało się istotnie większe w grupach otrzymujących telaprewir w porównaniu do kontroli – grupa T12PR24/48: RR = 1,92 (95% CI: 1,50; 2,46) i NNH = 6 (95% CI: 5; 9) oraz grupa T8Pbo4PR24/48: RR = 2,00 (95% CI: 1,57; 2,56), NNH = 6 (95% CI: 4; 8). Lecząc 6 chorych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią wg schematów przyjętych w grupach T12PR24/48 lub T8Pbo4PR24/48 ryzykujemy wystąpienie niedokrwistości u jednego chorego więcej niż podczas podawania w tym czasie standardowej terapii. Dodatkowo podano informację, że 17 chorych z grupy T12PR24/48, 17 z T8Pbo4PR24/48 i 6 w grupie Pbo12PR48 wymagało transfuzji krwi podczas leczenia. Obniżenie stężenia hemoglobiny było większe w grupach z telaprewirem niż w grupie kontrolnej. Największą różnicę pomiędzy grupami w zmniejszeniu stężenia hemoglobiny zanotowano w 12. i 8. tygodniu terapii odpowiednio: 1,4 g/dl dla T12PR24/48 vs kontrola i 1,11 g/dl dla T8Pbo4PR24/48 vs kontrola. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo informacje o konieczności transfuzji u chorych z badania *ADVANCE*.

Tabela 117. Liczba i odsetek pacjentów, u których konieczne było przetoczenie krwi; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie ADVANCE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	17	4,7%*	Pbo12PR48	361	6	1,7%	2,82 (1,16; 6,87); NNT = 34 (17; 199)
	T8Pbo4PR24/48	364	17	4,7%*					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

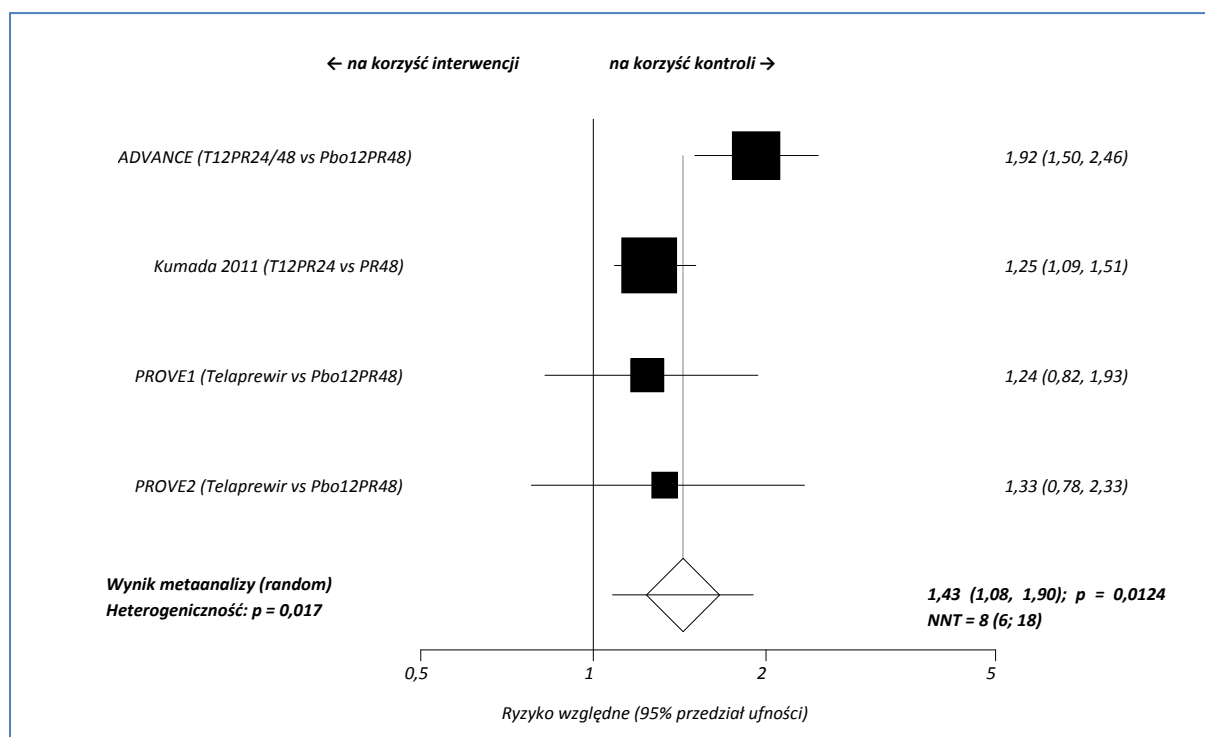
W przypadku schematu zawierającego telaprewir, w obu grupach odnotowano wyższy odsetek chorych wymagających transfuzji niż w grupie kontrolnej: RR = 2,82 (95% CI: 1,16; 6,87); NNT = 34 (95% CI: 17; 199) oraz RR = 2,81 (95% CI: 1,16; 6,85); NNT = 34 (95% CI: 18; 203), odpowiednio dla grup T12PR24/48 oraz T8Pbo4PR24/48 vs Pbo12PR48.

W badaniu *PROVE1* mediana spadku stężenia hemoglobiny w grupie kontrolnej była równa 3 g/dl w 12. tygodniu, natomiast w grupach telaprewiru była o 0,5-1,0 g/dl większa. Po zakończeniu podawania telaprewiru poziom hemoglobiny wzrósł do średniej wartości z grupy kontrolnej. W próbie klinicznej *PROVE2* podczas pierwszych 12 tygodni mediana redukcji stężenia była równa 3,0 g/dl w grupie Pbo12PR48, 3,1 g/dl w grupie T12P12, 3,6 i 3,9 g/dl odpowiednio w grupach T12PR24 i T12PR12.

W porównaniu do pozostałych analizowanych badań, odsetek chorych z niedokrwistością w próbie *Kumada 2011* był duży i wyniósł 91,3% w grupie otrzymującej schemat leczenia zawierający telaprewir oraz 73,0% w grupie kontrolnej, co przekładało się na większe ryzyko wystąpienia niedokrwistości w pierwszej z opisywanych grup. W badaniu tym zaznaczono ponadto, że niedokrwistość w stopniu 1 lub 2 występowała znacznie częściej w grupie T12PR24, w porównaniu do kontroli (38,1% vs 17,5%, $p = 0,0045$).

Dane z badań *ADVANCE*, *PROVE1*, *PROVE2* i *Kumada 2011* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia niedokrwistości, której wyniki prezentuje wykres poniżej.

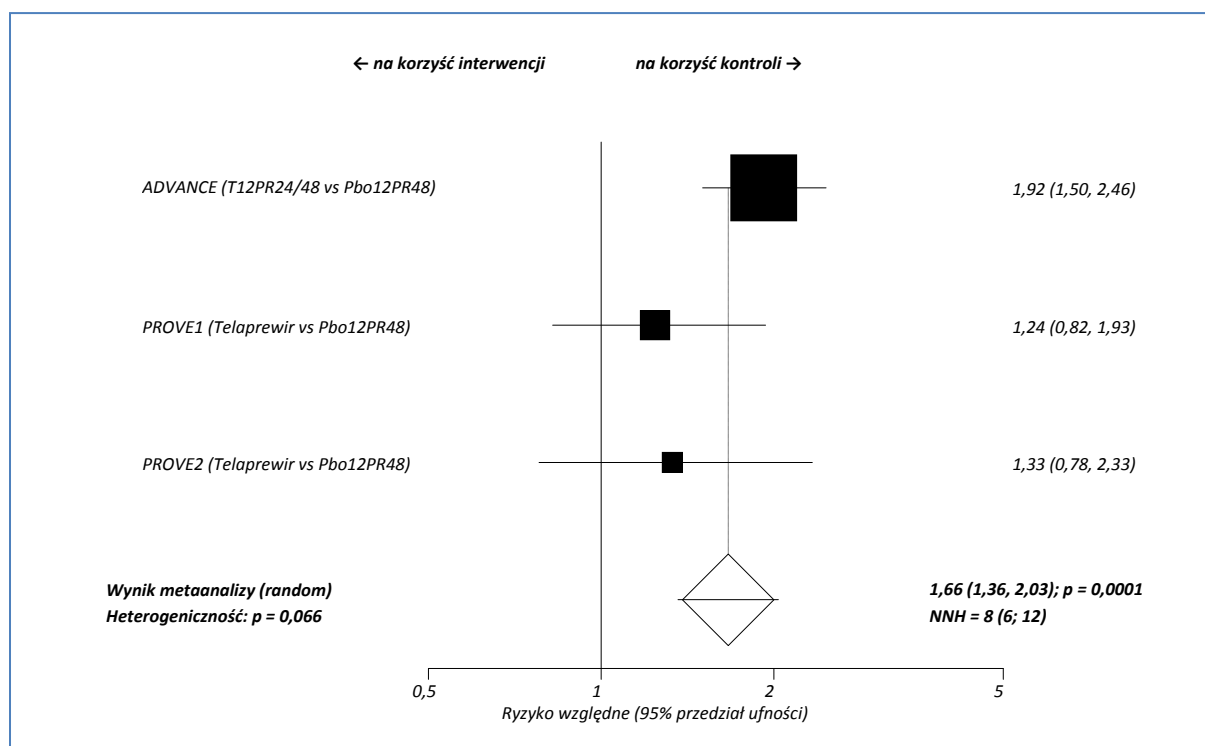
Wykres 50. Metaanaliza ryzyka wystąpienia niedokrwistości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, Kumada 2011, PROVE1 i PROVE2.



Ryzyko wystąpienia niedokrwistości było o 38% wyższe w przypadku zastosowania telaprewiru razem ze standardową terapią niż w przypadku leczenia standardowego, RR = 1,43 (95% CI: 1,08; 1,90), wynik ten był znamiennej statystycznie ($p = 0,0124$). Wskaźnik NNH obliczony dla tego porównania wyniósł 8 (95% CI: 6; 18), co oznacza, że lecząc 8 chorych schematem zawierającym telaprewir, zamiast samą standardową terapią ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku niedokrwistości. Obliczenia, z uwagi znamiennej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,017$), wykonano w oparciu o model efektów losowych.

Poniżej przedstawiono również wykres prezentujący metaanalizę wykonaną w ramach analizy wrażliwości, w której pominięto badanie *Kumada 2011*, gdzie odsetek chorych z niedokrwistością był bardzo wysoki.

Wykres 51. Analiza wrażliwości - metaanaliza ryzyka wystąpienia niedokrwistości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, PROVE1 i PROVE2.



Usunięcie z analizy badania *Kumada 2011* nie zmieniło znamienne wyniku metaanalizy: RR = 1,66 (95% CI: 1,36; 2,03), $p < 0,0001$, NNH = 8 (95% CI: 6; 12). W porównaniu do głównej analizy, heterogeniczność analizowanych danych uległa zmniejszeniu, choć wciąż pozostawała istotna, co wymusiło użycie w obliczeniach modelu efektów losowych ($p = 0,066$).

Informacje o niedokrwistości w ciężkim (przynajmniej 3.) stopniu ciężkości odnaleziono w trzech analizowanych badaniach, *ADVANCE*, *Kumada 2011* oraz *PROVE2*. W badaniu *ADVANCE* przedstawiono informacje o chorych ze stężeniem hemoglobiny poniżej 8,5 g/dl – grupę tę uznano jako chorych z ciężką niedokrwistością, gdyż obejmowała ona swoim zakresem chorych z niedokrwistością w 3. stopniu ciężkości zwykle definiowaną (np. w badaniu *Kumada 2011*) jako zmniejszenie stężenia hemoglobiny $< 8,0$ g/dl. Założenie to może stanowić pewne ograniczenie, choć mało prawdopodobne by w grupie chorych ze stężeniem $< 8,5$ g/dl większość wyników mieściła się w zakresie 8,0-8,5 g/dl. Zaznaczyć również należy, że w badaniu *Kumada 2011* suma chorych w poszczególnych przedziałach wyróżnionych na podstawie określonego stężenia hemoglobiny (równocześnie stanowiących o stopniu ciężkości niedokrwistości) nie dawała całkowitej liczby chorych z niedokrwistością – nie przedstawiono dokładnie definicji niedokrwistości, jednak uwaga w dyskusji badania sugeruje że leczenie tego objawu rozpoczynano już przy uzyskaniu stężenia < 12 g/dl, natomiast przedział z najłagodniejszym stopniem niedokrwistości obejmował chorych poniżej 11 g/dl, stąd mogą pochodzić obserwowane

różnice. W próbie *PROVE2* zaznaczono, że niedokrwistość 4. stopnia wystąpiła tylko u jednego chorego, lecz nie zaznaczono w jakiej znajdował się grupie.

Dane na temat ciężkiej niedokrwistości zebrano w tabeli poniżej.

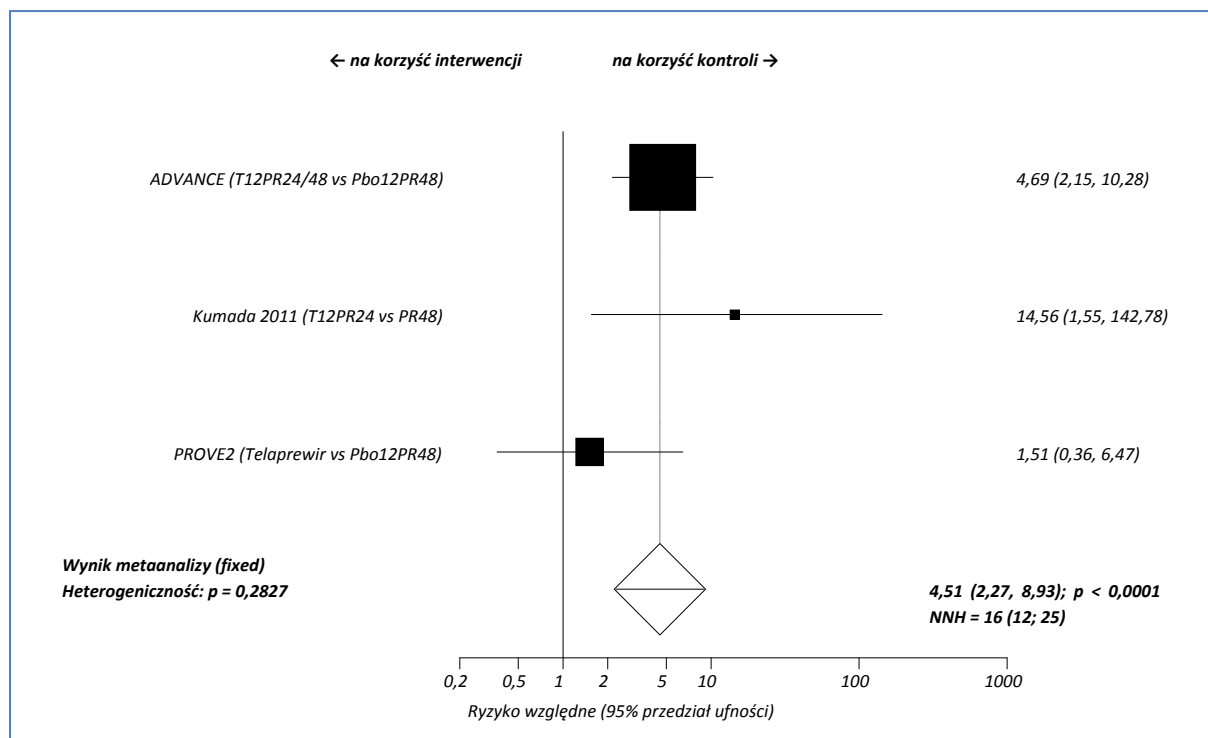
Tabela 118. Liczba i odsetek pacjentów z ciężką niedokrwistością; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, Kumada 2011 oraz PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	33	9%	Pbo12PR48	361	7	2%	4,69 (2,15; 10,28) NNH = 14 (10; 25)
	T8Pbo4PR24/48	364	33	9%					4,68 (2,15; 10,25) NNT = 15 (10; 26)
<i>Kumada 2011</i>	T12PR24	126	14	11%	PR48	63	0	0%	14,56 (1,55; 142,78) NNH = 10 (6; 20)
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	3	4%	Pbo12PR48	82	2	2%	1,52 (0,31; 7,46); NS
	T12PR12	82	3	4%					1,50 (0,31; 7,37); NS
	T12P12	78	1	1%					0,53 (0,07; 3,94); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W przypadku badania *ADVANCE*, gdzie obecna była grupa najbardziej zgodna z zalecanym schematem leczenia (T12PR24/48), ryzyko względne wystąpienia ciężkiej niedokrwistości wobec grupy kontrolnej wyniosło 4,69 (95% CI: 2,15; 10,28), NNH = 14 (95% CI: 10; 25). Na podstawie powyższych danych wykonano metaanalizę ryzyka wystąpienia ciężkiej niedokrwistości, jej wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 52. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkiej niedokrwistości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, PROVE1 oraz PROVE2.



Ryzyko wystąpienia ciężkiej niedokrwistości było ponad czterokrotnie wyższe w grupie otrzymującej schemat leczenia oparty na telaprewirze – ryzyko względne wystąpienia tego zdarzenia w porównaniu do grupy kontrolnej wyniosło 4,51 (95% CI: 2,27; 8,93) i wynik ten był znamienny statystycznie ($p < 0,0001$). Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 16 (95% CI: 12; 25), co oznacza, że leczenie 16 chorych schematem opartym na telaprewirze, zamiast standardową terapią niesie ze sobą ryzyko wystąpienia dodatkowego przypadku ciężkiej niedokrwistości. W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych z uwagi na brak znamiennej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,2827$).

2.6.5.9.2 Neutropenia

Powyższe działanie niepożądane odnotowano u chorych z badań *ADVANCE* i *PROVE1*. W poniższej tabeli zamieszczono liczbę i odsetek chorych, u których wystąpiła neutropenia. W przypadku znamiennych wyników wyróżniono je pogrubionym drukiem.

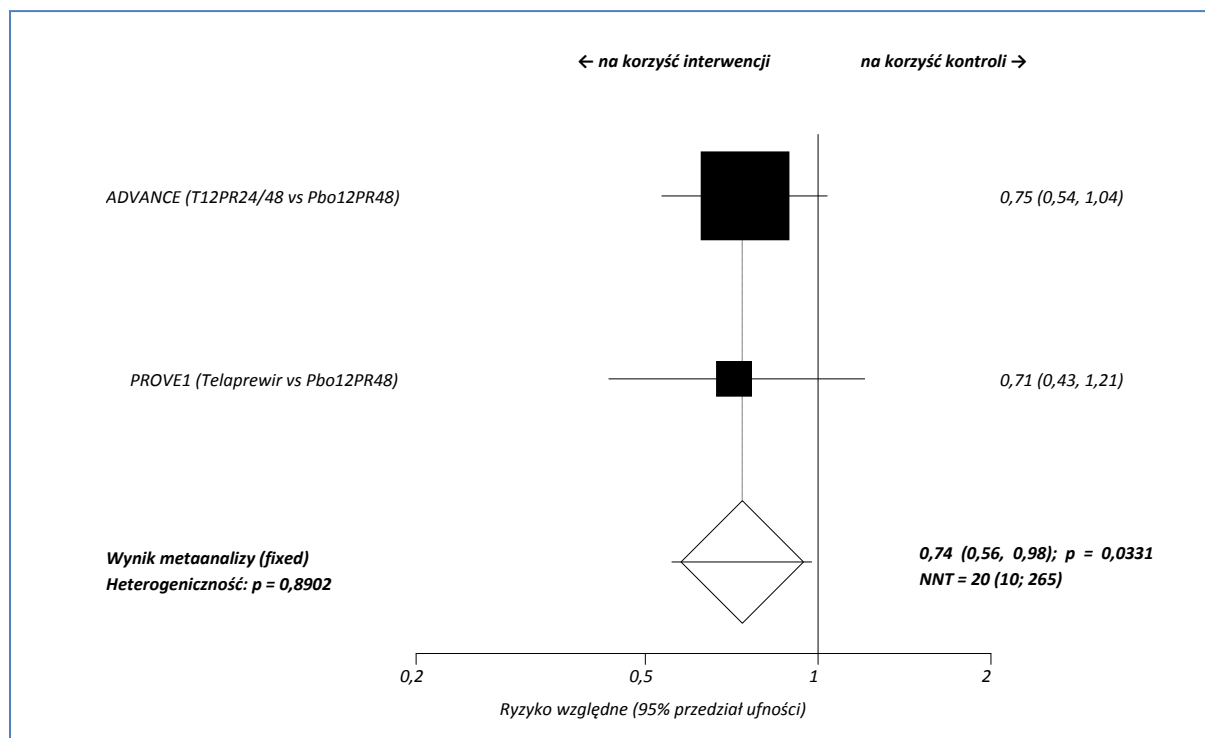
Tabela 119. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła neutropenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE i PROVE1.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	51	14%	Pbo12PR48	361	68	19%	0,75 (0,54; 1,04); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	62	17%					0,90 (0,66; 1,23); NS
PROVE1	T12PR24	79	11*	14%	Pbo12PR48	75	18*	24%	0,58 (0,30; 1,13); NS
	T12PR48	79	19*	24%					1,00 (0,58; 1,75); NS
	T12PR12	17	0*	0%					0,12 (0,01; 0,96); NNT = 5 (3; 20)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Prawdopodobieństwo wystąpienia neutropenii w analizowanych grupach z badań ADVANCE i PROVE1 jest zbliżone. Jedynie porównanie grup T12PR12 i Pbo12PR48 wykazało znamienne statystycznie różnice w częstości tego działania niepożądanego na korzyść terapii skojarzonej, ryzyko względne wyniosło 0,12 (95% CI: 0,01; 0,96) oraz NNT = 5 (95% CI: 3; 20), co oznacza, że lecząc 5 chorych telaprewirem, peg-IFN i rybawiryną przez 12 tygodni możemy uniknąć wystąpienia neutropenii u jednego chorego więcej niż podczas standardowej terapii. Dla grupy T12PR24/48 badania ADVANCE (grupa najbardziej zgodna z zalecanym schematem leczenia), ryzyko względne wystąpienia neutropenii wobec grupy kontrolnej wyniosło 0,75 (95% CI: 0,54; 1,04) i nie było znamienne statystycznie.

Wykres 53. Metaanaliza ryzyka wystąpienia neutropenii; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, Kumada 2011, PROVE1 i PROVE2.



Metaanaliza danych z obu badań wykazała znamienne mniejsze (o około 26%) ryzyko wystąpienia neutropenii w przypadku schematu leczenia, gdzie zastosowano telaprewir, w porównaniu do standardowej terapii bez tego leku: RR = 0,74 (95% CI: 0,56; 0,98), p = 0,0331. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 20 (95% CI: 10; 265), co oznacza, że leczenie 10 chorych schematem zawierającym telaprewir, zamiast standardowej terapii pozwala uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia neutropenii. Ponieważ heterogeniczność analizowanych danych okazała się znamienne (p = 0,8902), w obliczeniach wykorzystano model efektów losowych.

2.6.5.9.3 Leukopenia

Ocenę powyższego działania niepożądanego zawarto w badaniach *Kumada 2011*. Dane na temat leukopenii, w postaci liczby oraz odsetka pacjentów, u których ją odnotowano, zamieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 120. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła leukopenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie Kumada 2011.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>Kumada 2011</i>	T12PR24	126	86	68,3%	PR48	63	46	73,0%	0,93 (0,78; 1,15); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Kumada 2011* leukopenię obserwowano często w obu analizowanych grupach (68,3% oraz 73,0%, odpowiednio dla grup z telaprewirem oraz kontrolnej)nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia leukopenii różniło się pomiędzy analizowanymi grupami, RR = 0,93 (95% CI: 0,78; 1,15), wynik nie był znamieny statystycznie.

2.6.5.9.4 Trombocytopenia

Informacje na temat częstości występowania trombocytopenii zamieszczono w publikacji *Kumada 2011*. Dane liczbowe na ten temat przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 121. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła trombocytopenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie Kumada 2011.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
<i>Kumada 2011</i>	T12PR24	126	81	64,3%	PR48	63	23	36,5%	1,76 (1,27; 2,55); NNH = 4 (3; 8)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko wystąpienia trombocytopenii było większe w grupie otrzymującej schemat leczenia z telaprewirem, w porównaniu do samej standardowej terapii (64,3% vs 36,5%), RR = 1,76 (95% CI: 1,27; 2,55), wynik był znamieny statystycznie. Wskaźnik NNH obliczony dla tego porównania wyniósł 4 (95% CI: 3; 8), co oznacza, że lecząc 4 chorych schematem zawierającym telaprewir, zamiast standardową terapią ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego działania niepożądanego w postaci trombocytopenii.

2.6.5.10 Zaburzenia psychiatryczne

Dane dotyczące chorych, u których ogólnie przedstawiono działania niepożądane w postaci zaburzeń psychiatrycznych zamieszczono w badaniu *PROVE2*.

Tabela 122. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia psychiatryczne; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE2.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
	T12PR24	81	44	54%					0,91 (0,69; 1,19); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR12	82	45	55%	Pbo12PR48	82	49	60%	0,92 (0,70; 1,20); NS
	T12P12	78	35	45%					0,75 (0,55; 1,01); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

Obliczone ryzyko względne wystąpienia zaburzeń psychiatrycznych u chorych z badania *PROVE2* nie było istotne statystycznie, co świadczy o zbliżonym prawdopodobieństwie wystąpienia powyższych zaburzeń w analizowanych grupach.

W przypadku próby *PROVE2*, autorzy przedstawili również odsetki chorych, u których odnotowano zaburzenia psychiatryczne w trzecim stopniu ciężkości. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 123. Liczba i odsetek pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi w 3. stopniu ciężkości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	0	0%					0,34 (0,03; 4,05); NS
	T12PR12	82	2	2%	Pbo12PR48	82	1	1%	2,00 (0,27; 15,11); NS
	T12P12	78	3	4%					3,15 (0,46; 21,78); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Zaburzenia psychiatryczne w 3. stopniu ciężkości występowały z podobną częstością w grupach z telaprewirem oraz w grupie kontrolnej.

2.6.5.10.1 Bezsenność

W badaniach *ADVANCE*, *Kumada 2011*, *PROVE1* oraz *PROVE2* przedstawiono dane dotyczące odsetka chorych, u których odnotowano bezsenność – informacje na ten temat umieszczono w poniższych tabelach. Pogrubioną czcionką zaznaczono istotne wyniki.

Tabela 124. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, Kumada 2011, PROVE1 i PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	117	32%	Pbo12PR48	361	111	31%	1,05 (0,85; 1,30); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	116	32%					1,04 (0,84; 1,29); NS
Kumada 2011	T12PR24	126	40	31,7%	PR48	63	17	27,0%	1,18 (0,74; 1,92); NS
PROVE1	T12PR24	79	35*	44%	Pbo12PR48	75	29*	39%	1,15 (0,79; 1,68); NS
	T12PR48	79	27*	34%					0,88 (0,58; 1,34); NS
	T12PR12	17	6*	35%					0,91 (0,43; 1,68); NS
PROVE2	T12PR24	81	23	28%	Pbo12PR48	82	32	39%	0,73 (0,47; 1,12); NS
	T12PR12	82	28	34%					0,88 (0,58; 1,31); NS
	T12P12	78	11	14%					0,36 (0,20; 0,65); NNT = 5 (3; 9)

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych z bezsennością w grupach przyjmujących telaprewir był podobny do tego z odpowiednich grup kontrolnych. Obliczone ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego pomiędzy grupami z telaprewirem a kontrolą w większości przypadków nie było istotne statystycznie, w tym dla grupy najbardziej zgodnej z zalecanym schematem leczenia (badanie ADVANCE, grupa T12PR24/48): RR = 1,05 (95%: 0,85; 1,30). Jedynie dla porównania grupy T12P12 z grupą Pbo12PR48 (badanie PROVE2) obliczone ryzyko względne wystąpienia bezsenności było znamienne statystycznie, RR = 0,36 (95% CI: 0,20; 0,65). Wskaźnik NNT = 5 (95% CI: 3; 9), co oznacza, że lecząc 5 chorych telaprewirem i peg-IFN wg schematu T12P12, unikniemy wystąpienia bezsenności u jednego chorego więcej niż w przypadku standardowej terapii.

W przypadku próby PROVE2, autorzy przedstawili również odsetki chorych, u których odnotowano bezsenność w trzecim stopniu ciężkości. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 125. Liczba i odsetek pacjentów z bezsennością w 3. stopniu ciężkości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE2.

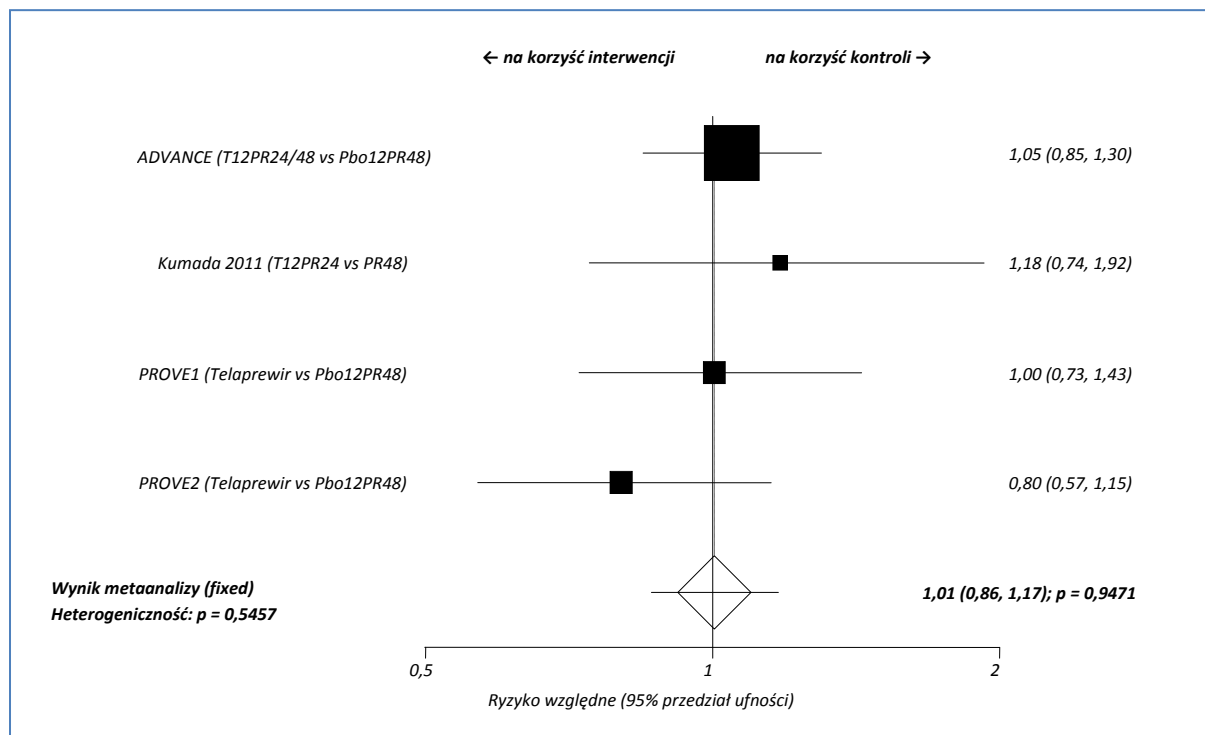
Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
PROVE2	T12PR24	81	0	0%				NS	
	T12PR12	82	0	0%	Pbo12PR48	82	0	0%	NS
	T12P12	78	1	1%				3,15 (0,26; 38,13); NS	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Bezsenność w 3. stopniu ciężkości z podobną częstością występowała w grupie chorych leczonych schematami zawierającymi telaprewir, oraz w grupie kontrolnej – nie odnotowano znamiennej różnicy między nimi.

Poniższy wykres przedstawia wyniki metaanalizy danych z badań ADVANCE, Kumada 2011, PROVE1 i PROVE2 dotyczące ryzyka wystąpienia bezsenności.

Wykres 54. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bezsenności; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, Kumada 2011, PROVE1 i PROVE2.



Wynik metaanalizy wskazywał na podobne ryzyko wystąpienia bezsenności w obu analizowanych grupach, RR = 1,01 (95% CI: 0,86; 1,17) i wynik ten nie był znamieny statystycznie (p = 0,9471). W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych, z uwagi na brak znamiennej heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,5457).

2.6.5.10.2 Depresja

W opisywanych próbach klinicznych (*ADVANCE*, *PROVE1*, *PROVE2*) przedstawiono dane pochodzące od pacjentów, u których wystąpiła depresja. Informacje dotyczące tych chorych przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 126. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła depresja; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	66	18%	Pbo12PR48	361	79	22%	0,83 (0,62; 1,11); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	61	17%					0,77 (0,57; 1,03); NS
<i>PROVE1</i>	T12PR24	79	17*	22%	Pbo12PR48	75	13*	17%	1,24 (0,66; 2,36); NS
	T12PR48	79	15*	19%					1,10 (0,57; 2,13); NS
	T12PR12	17	2*	12%					0,68 (0,18; 2,26); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	16	20%	Pbo12PR48	82	19	23%	0,85 (0,47; 1,52); NS
	T12PR12	82	18	22%					0,95 (0,54; 1,66); NS
	T12P12	78	17	22%					0,94 (0,53; 1,66); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Depresję stwierdzano u 10-23% chorych w poszczególnych badaniach. Na podstawie otrzymanych wyników można wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia depresji jest zbliżone w grupach otrzymujących telaprewir jak i w grupach kontrolnych (obliczone ryzyka pomiędzy poszczególnymi grupami nie były istotne statystycznie). Dla grupy o najbardziej zgodnym z zalecanym schemacie leczenia (T12PR24/48 badania *ADVANCE*), ryzyko względne wystąpienia depresji wobec grupy kontrolnej wyniosło 0,83 (95% CI: 0,62; 1,11) i nie było znamienne statystycznie.

W przypadku próby *PROVE2*, autorzy przedstawili również odsetki chorych, u których odnotowano depresję w trzecim stopniu ciężkości. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 127. Liczba i odsetek pacjentów z depresją w 3. stopniu ciężkości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	0	0%	Pbo12PR48	82	0	0%	NS

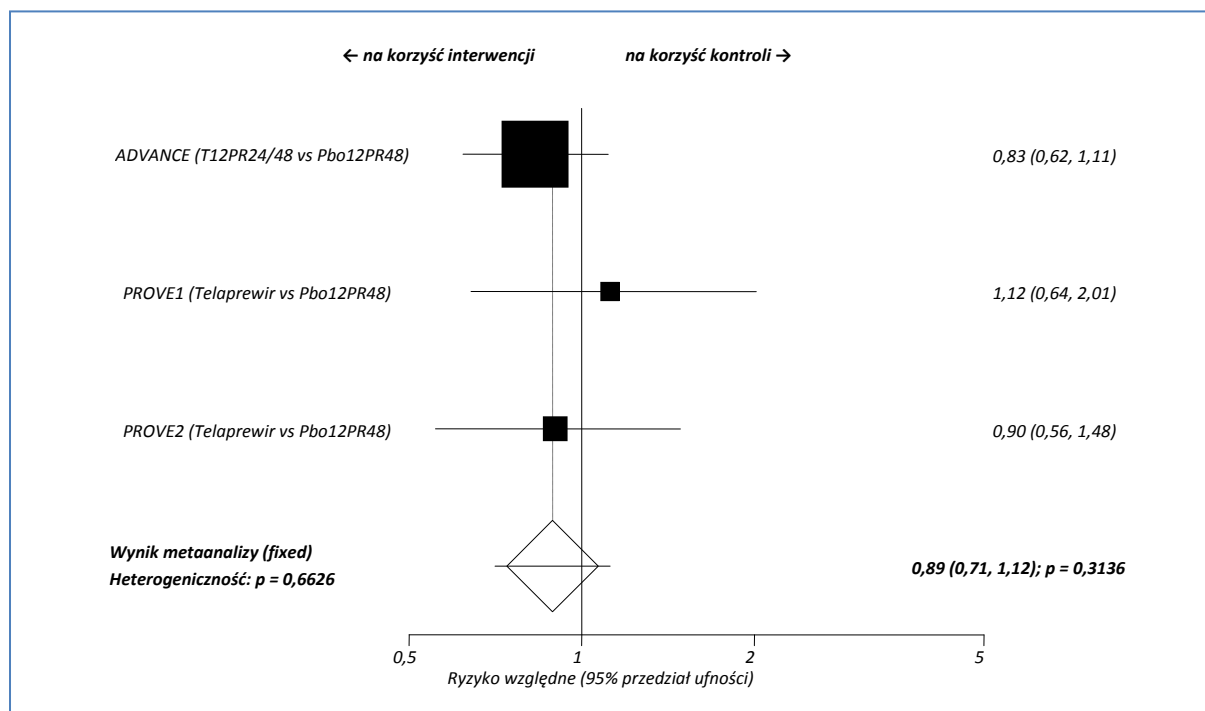
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
	T12PR12	82	2	2%					5,00 (0,46; 55,35); NS
	T12P12	78	2	3%					5,25 (0,48; 58,15); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Depresja w 3. stopniu ciężkości występowała z podobną częstością w analizowanych grupach i nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy grupami otrzymującymi telaprewir, a kontrolą.

Poniższy wykres prezentuje wyniki metaanalizy danych z badań *ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2* dotyczące ryzyka wystąpienia depresji.

Wykres 55. Metaanaliza ryzyka wystąpienia depresji; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2*.



Wynik metaanalizy wskazuje na podobne ryzyko wystąpienia depresji w przypadku zastosowania schematu leczenia z telaprewirem: ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego w grupie chorych otrzymujących schemat leczenia z telaprewirem względem grupy leczonej jedynie standardową terapią wyniosło 0,89 (95%: 0,71; 1,12) i wynik ten nie był znamienny statystycznie ($p = 0,3136$). W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych, gdyż nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,6626$).

2.6.5.10.3 Niepokój

Dane dotyczące występowania niepokoju u chorych zamieszczono w badaniach *ADVANCE* i *PROVE1*. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, którzy wykazywali niepokój.

Tabela 128. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił niepokój; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE i PROVE1.

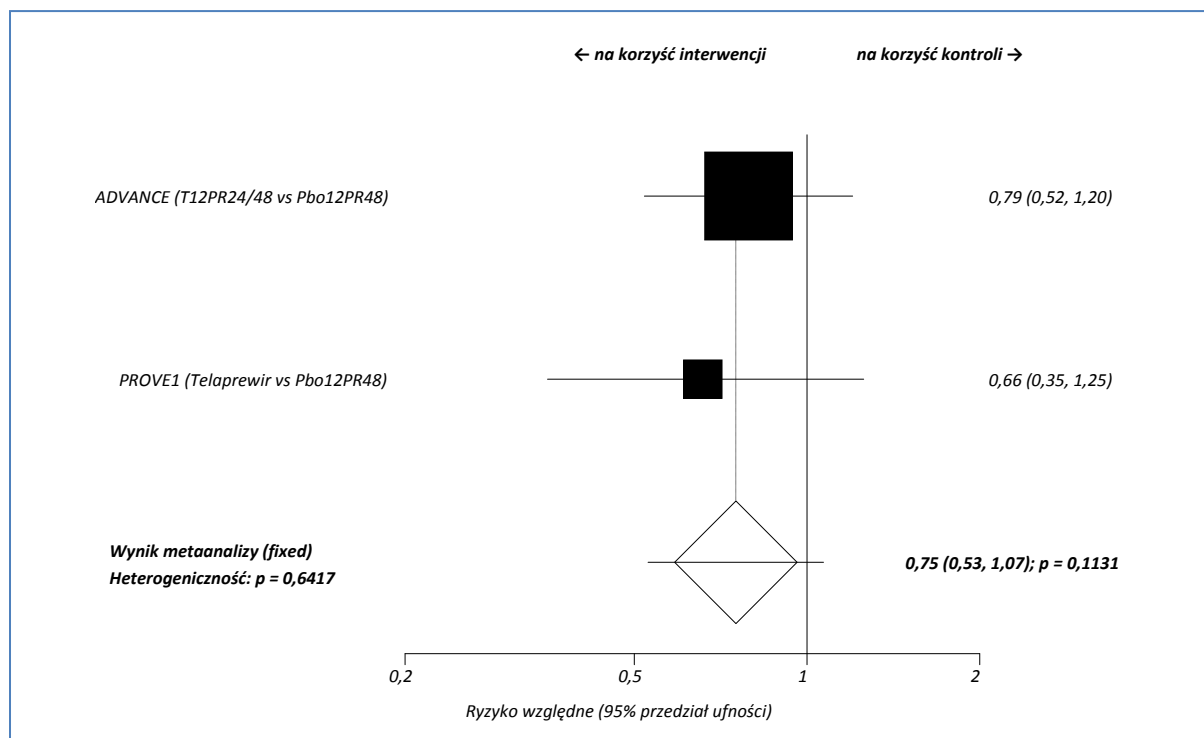
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%		
ADVANCE	T12PR24/48	363	35	10%	Pbo12PR48	361	44	12%	0,79 (0,52; 1,20); NS	
	T8Pbo4PR24/48	364	33	9%						0,74 (0,49; 1,14); NS
PROVE1	T12PR24	79	6*	8%	Pbo12PR48	75	13*	17%	0,44 (0,18; 1,05); NS	
	T12PR48	79	11*	14%						0,80 (0,39; 1,65); NS
	T12PR12	17	3*	18%						1,02 (0,33; 2,78); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W obu badaniach (*ADVANCE* i *PROVE1*) obliczone ryzyko względne pomiędzy grupami otrzymującymi telaprewir a kontrolą nie wykazało znamiennego różnego prawdopodobieństwa wystąpienia niepokoju u chorych podczas którejkolwiek terapii. Porównanie z kontrolą dla grupy T12PR24/48 (badanie *ADVANCE*, grupa o najbardziej zgodnym z zalecanym schemacie dawkowania) dało ryzyko względne wynoszące 0,79 (95% CI: 0,52; 1,20).

Dane z obu badań posłużyły do przeprowadzenia metaanalizy ryzyka wystąpienia niepokoju u chorych leczonych schematem zawierającym telaprewir, w porównaniu do standardowej terapii – wyniki obliczeń przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 56. Metaanaliza ryzyka wystąpienia niepokoju; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE oraz PROVE1.



Stosowanie schematu leczenia zawierającego telaprewir nie wiązało się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia niepokoju – w obu analizowanych grupach odnotowano było ono podobne, o czym świadczy brak istotności statystycznej wyniku ryzyka względnego uzyskanego w metaanalizie: 0,75 (95% CI: 0,53; 1,07), p = 0,1131. Ponieważ w obrębie danych wyjściowych nie odnotowano znamiennej heterogeniczności (p = 0,6417), obliczenia wykonano w oparciu o model efektów stałych.

2.6.5.10.4 Zaburzenia uwagi

Informacje o liczbie i odsetku chorych, którzy raportowali zaburzenia uwagi w badaniu *PROVE1* zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 129. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia uwagi; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *PROVE1*.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>PROVE1</i>	T12PR24	79	4*	5%	Pbo12PR48	75	7*	9%	0,54 (0,18; 1,67); NS
	T12PR48	79	6*	8%					0,81 (0,30; 2,21); NS
	T12PR12	17	3*	18%					1,89 (0,56; 5,83); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Powyższe dane pozwoliły na obliczenie ryzyka względnego wystąpienia zaburzenia uwagi u chorych z grup otrzymujących telaprewir w porównaniu z kontrolą oraz wskazują na brak istotnych różnic w możliwości pojawienia się powyższego działania niepożądanego w poszczególnych grupach.

2.6.5.10.5 Złe samopoczucie

Informacje na temat powyższego punktu końcowego przedstawiono w badaniu *Kumada 2011*. W tabeli poniżej zamieszczono dane liczbowe w postaci liczby i odsetka chorych, u których odnotowano to działanie niepożądane.

Tabela 130. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło złe samopoczucie; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie Kumada 2011.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>Kumada 2011</i>	T12PR24	126	73	57,9%	PR48	63	30	47,6%	1,22 (0,92; 1,67); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych ze złym samopoczuciem był podobny w przypadku grupy ze schematem opartym na telaprewirze, oraz grupy kontrolnej – 57,9% vs 47,6%. Nie stwierdzono również, by ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego różniło się znacząco pomiędzy tymi grupami: RR = 1,22 (95% CI: 0,92; 1,67).

2.6.5.11 Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

W badaniu *PROVE2* zebrano wszystkie działania niepożądane związane z układem oddechowym, klatką piersiową oraz śródpiersiem i przedstawiono łącznie. Dane te zamieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 131. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
	T12PR24	81	39	48%					1,01 (0,73; 1,40); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR12	82	44	54%	Pbo12PR48	82	39	48%	1,13 (0,83; 1,54); NS
	T12P12	78	27	35%					0,73 (0,49; 1,06); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Obliczone ryzyka względne wystąpienia zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia dla grup z badania *PROVE2* nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, sugerują więc brak znaczących różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia powyższych działań niepożądanych pomiędzy terapiami telaprewirem a kontrolą bez tego leku.

W przypadku próby *PROVE2*, autorzy przedstawili również odsetki chorych, u których odnotowano zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w trzecim stopniu ciężkości. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 132. Liczba i odsetek pacjentów z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w 3. stopniu ciężkości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE2.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	3	4%					7,09 (0,68; 75,31); NS
	T12PR12	82	0	0%	Pbo12PR48	82	0	0%	NS
	T12P12	78	0	0%					NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko wystąpienia zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej oraz śródpiersia w 3. Stopniu ciężkości nie różniło się znamienne pomiędzy grupami otrzymującymi telaprewir, a grupą kontrolną.

2.6.5.11.1 Kaszel

Powyższe działanie niepożądane odnotowano w badaniach *ADVANCE*, *PROVE1* oraz *PROVE2*. Informacje o liczbie i odsetku chorych, u których wystąpił kaszel w trakcie leczenia zamieszczono w tabelach poniżej. Pogrubioną czcionką zaznaczono istotne wyniki.

Tabela 133. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił kaszel; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, PROVE1 i PROVE2.

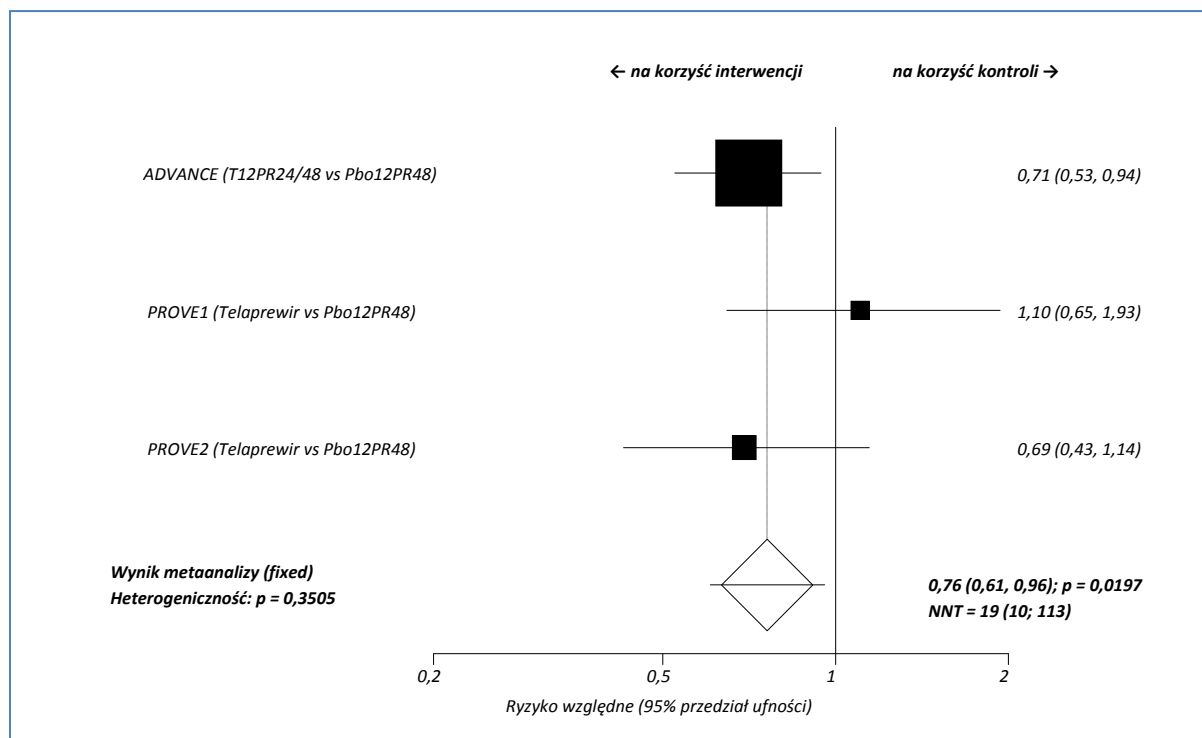
Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
ADVANCE	T12PR24/48	363	61	17%	Pbo12PR48	361	86	24%	0,71 (0,53; 0,94); NNT = 15 (8; 87)
	T8Pbo4PR24/48	364	76	21%					
PROVE1	T12PR24	79	17*	22%	Pbo12PR48	75	14*	19%	1,15 (0,62; 2,16); NS
	T12PR48	79	16*	20%					1,08 (0,58; 2,05); NS
	T12PR12	17	3*	18%					0,95 (0,31; 2,56); NS
PROVE2	T12PR24	81	15	19%	Pbo12PR48	82	21	26%	0,72 (0,40; 1,29); NS
	T12PR12	82	14	17%					0,67 (0,37; 1,20); NS
	T12P12	78	8	10%					0,40 (0,19; 0,83); NNT = 7 (4; 29)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Uzyskane wyniki świadczą o braku znamienych różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia kaszlu w większości grup z telaprewirem w porównaniu do kontroli bez tego leku. Istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia kaszlu wykazano w grupach T12PR24/48 (badanie *ADVANCE*) oraz T12P12 (badanie *PROVE2*) w porównaniu z grupami Pbo12PR48 z tych badań, odpowiednio RR = 0,71 (95% CI: 0,53; 0,94) i RR = 0,40 (95% CI: 0,19; 0,83). Lecząc telaprewirem, peg-IFN i rybawiryną 15 lub telaprewirem i peg-IFN 7 chorych zakażonych HCV-1 odpowiednio wg schematów T12PR24/48 i T12P12, unikniemy jednego więcej przypadku kaszlu, niż gdyby chorym podawać standardową terapię.

Poniżej na wykresie zaprezentowano wyniki metaanalizy ryzyka wystąpienia kaszlu obliczone na podstawie danych z badań *ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2*.

Wykres 57. Metaanaliza ryzyka wystąpienia kaszlu; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, PROVE1 i PROVE2.



Ryzyko wystąpienia kaszlu było o 24% mniejsze w grupie otrzymującej schemat leczenia z telaprewirem – ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego pomiędzy analizowanymi grupami wyniosło 0,76 (95% CI: 0,61; 0,96) i wynik ten był znamiennej statystycznie ($p = 0,0197$). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 19 (95% CI: 10; 113), więc lecząc 19 chorych schematem zawierającym telaprewir zamiast samą standardową terapią, unikniemy dodatkowego przypadku wystąpienia kaszlu. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności w obrębie danych wyjściowych (0,3505), co pozwoliło na użycie w obliczeniach modelu efektów stałych.

2.6.5.11.2 Duszność

Ocenę powyższego działania niepożądanego przedstawiono w badaniach *ADVANCE*, *PROVE1* oraz *PROVE2*. Tabela poniżej zawiera dane na temat duszności, w postaci liczby oraz odsetka pacjentów, u których ją odnotowano.

Tabela 134. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła duszność; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, PROVE1 i PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	47	13%	Pbo12PR48	361	50	14%	0,93 (0,65; 1,35); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	52	14%					1,03 (0,72; 1,48); NS
PROVE1	T12PR24	79	12*	15%	Pbo12PR48	75	11*	15%	1,04 (0,50; 2,17); NS
	T12PR48	79	10*	13%					0,86 (0,40; 1,88); NS
	T12PR12	17	3*	18%					1,20 (0,38; 3,38); NS
PROVE2	T12PR24	81	18	22%	Pbo12PR48	82	13	16%	1,40 (0,75; 2,65); NS
	T12PR12	82	21	26%					1,62 (0,88; 3,00); NS
	T12P12	78	11	14%					0,89 (0,43; 1,83); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W żadnym z badań obliczone ryzyko względne pomiędzy poszczególnymi grupami otrzymującymi telaprewir a grupą kontrolną nie wykazało znamiennych różnic w częstości występowania duszności. Wynik obliczeń tego ryzyka dla porównania grupy T12PR24/48 badania *ADVANCE* (schemat najbardziej zgodny z zalecanym) wyniósł 0,93 (95% CI: 0,65; 1,35).

W przypadku próby *PROVE2*, autorzy przedstawili również odsetki chorych, u których odnotowano duszność w trzecim stopniu ciężkości. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 135. Liczba i odsetek pacjentów z dusznością w 3. stopniu ciężkości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE2.

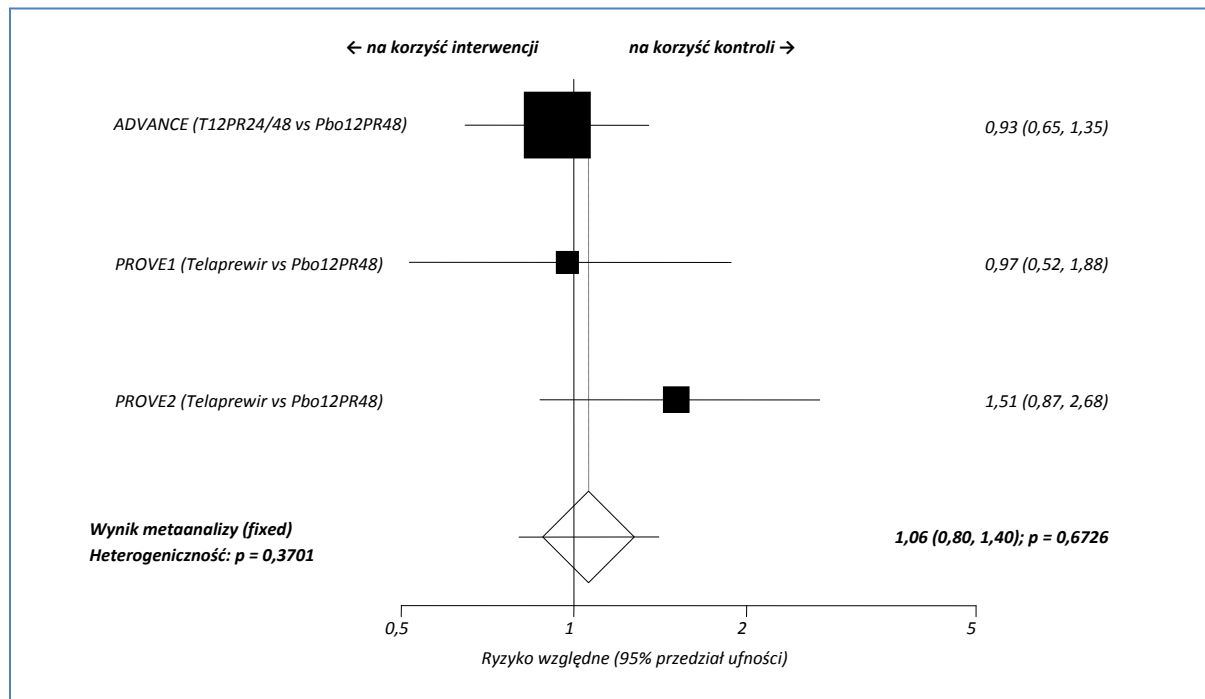
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE2	T12PR24	81	1	1%	Pbo12PR48	82	0	0%	3,04 (0,25; 36,73); NS
	T12PR12	82	0	0%					NS
	T12P12	78	0	0%					NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Duszność w 3. stopniu ciężkości występowała z podobną częstością w analizowanych grupach telaprewiru, oraz w grupie kontrolnej.

Dane z badań *ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia duszności, której wyniki przedstawia poniższy wykres.

Wykres 58. Metaanaliza ryzyka wystąpienia duszności; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2*.



Metaanaliza danych z opisywanych badań nie wykazała istotnych różnic pomiędzy terapią uwzględniającą telaprewir, a terapią standardową w ryzyku wystąpienia duszności – RR = 1,06 (95% CI: 0,80; 1,40) i wynik ten nie był znamieny statystycznie ($p = 0,6726$). Ponieważ nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,3701$), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych.

2.6.5.11.3 Duszność wysiłkowa

Omawiane działanie niepożądane odnotowano jedynie w badaniu *PROVE1*. Informacje dotyczące liczby i odsetka pacjentów, którzy doświadczyli uczucia duszności podczas wysiłku zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 136. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła duszność wysiłkowa; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE1.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
	T12PR24	79	4*	5%					0,47 (0,16; 1,42); NS
PROVE1	T12PR48	79	5*	6%	Pbo12PR48	75	8*	11%	0,59 (0,21; 1,65); NS
	T12PR12	17	3*	18%					1,65 (0,50; 4,95); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Duszność wysiłkową odnotowano u 5-18% chorych w poszczególnych grupach w próbie PROVE1, a obliczone ryzyka względne wystąpienia tego działania niepożądanego nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

2.6.5.11.4 Zapalenie jamy ustnej

Zapalenie jamy ustnej było działaniem niepożądanym, które opisano w badaniu Kumada 2011. Dane na temat odsetka chorych, u których odnotowano to działanie niepożądane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 137. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie jamy ustnej; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie Kumada 2011.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Kumada 2011	T12PR24	126	24	19,0%	PR48	63	12	19,0%	1,00 (0,55; 1,87); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu Kumada 2011 odnotowano taki sam odsetek chorych z zapaleniem jamy ustnej w grupie otrzymującej terapię z telaprewirem oraz kontrolnej – 19%. Ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego nie różniło się statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 1,00 (95% CI: 0,55; 1,87).

2.6.5.11.5 Zapalenie nosogardzieli

Działanie niepożądane w postaci zapalenia nosogardzieli rozpatrywano w badaniu Kumada 2011 – liczbę oraz odsetek chorych z analizowanych w tym badaniu grup przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 138. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardzieli; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie Kumada 2011.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Kumada 2011	T12PR24	126	23	18,3%	PR48	63	18	28,6%	0,64 (0,38; 1,10); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W grupie chorych poddanych terapii zawierającej telaprewir częstość występowania opisywanego działania niepożądanego był nieco niższy niż w grupie kontrolnej, 18,3% vs 28,6%, jednak nie wykazano statystycznie znamiennych różnic pomiędzy tymi grupami w ryzyku wystąpienia zapalenia nosogardzieli: RR = 0,64 (95% CI: 0,38; 1,10).

2.6.5.12 Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej

Liczbę i odsetek chorych, którzy odnotowali ogólnie zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej zamieszczono w poniższej tabeli. Dane pochodzą z badania PROVE2. W przypadku znamiennych wyników, wyróżniono je pogrubioną czcionką.

Tabela 139. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE2	T12PR24	81	27	33%	Pbo12PR48	82	44	54%	0,62 (0,43; 0,89); NNT = 5 (3; 20)
	T12PR12	82	28	34%					0,64 (0,44; 0,91); NNT = 6 (3; 24)
	T12P12	78	38	49%					0,91 (0,67; 1,23); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W próbie PROVE2 obliczone ryzyka względne (z wyjątkiem grupy T12P12) były znamienne statystycznie i sugerują większe ryzyko wystąpienia powyższych działań niepożądanych w grupie kontrolnej (Pbo12PR48) niż w grupach otrzymujących telaprewir. Ryzyko względne obliczone dla porównania grupy T12PR24 z Pbo12PR48 wyniosło 0,62 (95% CI: 0,43; 0,89) i 0,64 (95% CI: 0,44; 0,91) dla porównania T12PR12 vs Pbo12PR48; a współczynniki NNT wyniosły odpowiednio 5 (95% CI: 3; 20) i 6 (95% CI: 3; 24) – lecząc pięciu lub sześciu chorych zakażonych HCV-1 telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią odpowiednio wg schematów T12PR24 i T12PR12, unikniemy wystąpienia zaburzeń

układu mięśniowo-szkieletowego lub tkanki łącznej u jednego chorego więcej, niż gdyby podawać im standardową terapię przez 48 tygodni.

W przypadku próby *PROVE2*, autorzy przedstawili również odsetki chorych, u których odnotowano zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej w trzecim stopniu ciężkości. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 140. Liczba i odsetek pacjentów z zaburzeniami układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej w 3. stopniu ciężkości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	0	0%	Pbo12PR48	82	1	1%	0,34 (0,03; 4,05); NS
	T12PR12	82	0	0%					0,33 (0,03; 4,00); NS
	T12P12	78	1	1%					1,05 (0,11; 9,97); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej w 3. stopniu ciężkości występowały z podobną częstością w grupach otrzymujących telaprewir w schemacie trójlekowym oraz standardową terapię i nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami.

2.6.5.12.1 Ból mięśni

Powyższy punkt końcowy uwzględniono w ocenie bezpieczeństwa prób *ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2*. Dane uzyskane z badania zaprezentowano w tabeli zamieszczonej poniżej. Znamienne wyniki zaznaczono pogrubionym drukiem.

Tabela 141. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból mięśni; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, PROVE1 i PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	54	15%	Pbo12PR48	361	77	21%	0,70 (0,51; 0,95); NNT = 16 (9; 118)
	T8Pbo4PR24/48	364	76	21%					0,98 (0,74; 1,30); NS
<i>PROVE1</i>	T12PR24	79	9*	11%	Pbo12PR48	75	18*	24%	0,47 (0,23; 0,97); NNT = 8 (5; 176)
	T12PR48	79	15*	19%					0,79 (0,43; 1,44); NS

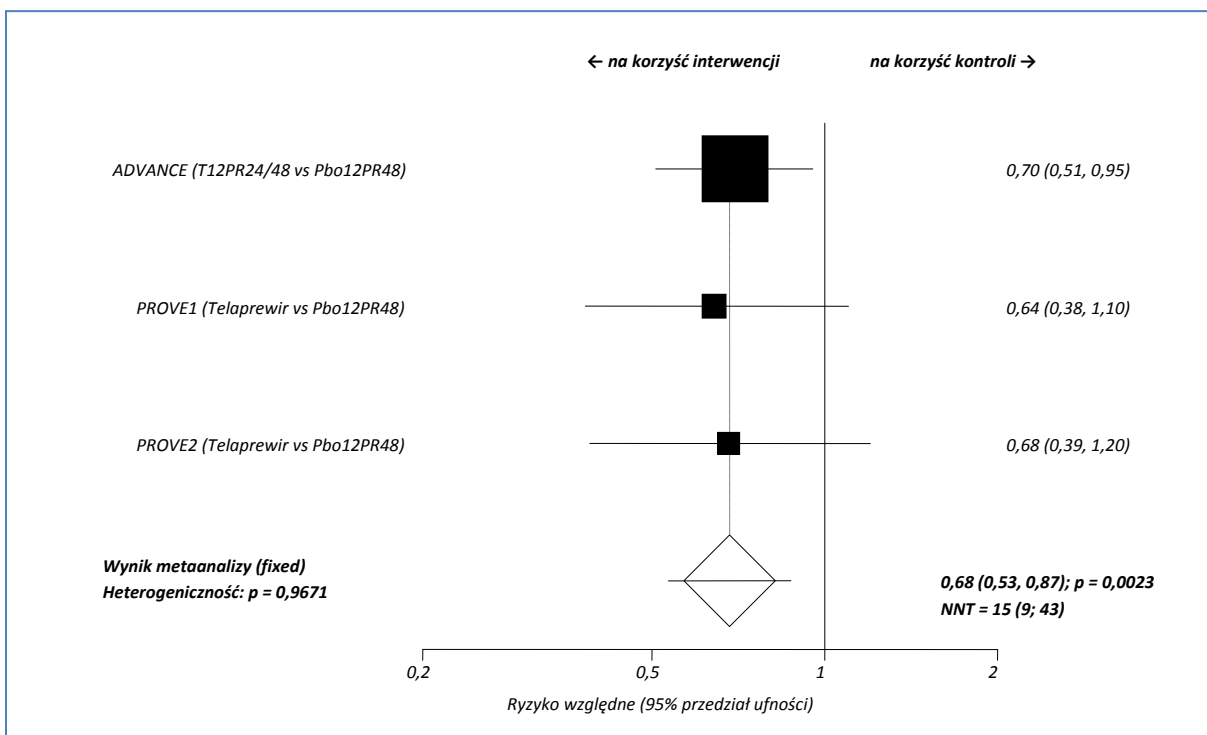
Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
	T12PR12	17	3*	18%					0,74 (0,24; 1,92); NS
	T12PR24	81	11	14%					0,66 (0,33; 1,29); NS
PROVE2	T12PR12	82	12	15%	Pbo12PR48	82	17	21%	0,71 (0,36; 1,36); NS
	T12P12	78	12	15%					0,74 (0,38; 1,43); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

We wszystkich analizowanych badaniach odsetek chorych z bólem mięśni był mniejszy w grupach otrzymujących telaprewir niż w ich grupach kontrolnych, jednak dla większości porównań różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie znamienne. Istotne statystycznie wyniki uzyskano dla porównania T12PR24/48 vs Pbo12PR48 (badanie *ADVANCE*) oraz T12PR24 vs Pbo12PR48 (*PROVE1*), dla których ryzyko wystąpienia bólu mięśni było mniejsze u chorych leczonych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią, odpowiednio **RR = 0,70 (95% CI: 0,51; 0,95)**, **NNT = 16 (95% CI: 9; 118)** i **RR = 0,47 (95% CI: 0,23; 0,97)**, **NNT = 8 (95% CI: 5; 176)**.

Poniżej na wykresie przedstawiono wyniki metaanalizy ryzyka wystąpienia bólu mięśni obliczonego na podstawie danych z powyższych badań.

Wykres 59. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólów mięśni; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *ADVANCE*, *PROVE1* i *PROVE2*.



Ryzyko wystąpienia bólu mięśni było mniejsze w grupie otrzymującej terapię zawierającą telaprewir, niż w grupie kontrolnej, o około 32% – RR = 0,68 (95% CI: 0,53; 0,87) i różnice te były znamienne statystycznie ($p = 0,0023$). Obliczenia wykonano wykorzystując model efektów stałych, ponieważ heterogeniczność analizowanych danych nie była znamienna statystycznie ($p = 0,9671$). Wskaźnik NNT dla wyniku metaanalizy wyniósł 15 (95% CI: 9; 43) co oznacza, że leczenie 15 chorych schematem z telaprewirem zamiast samą terapią standardową może sprzyjać uniknięciu jednego dodatkowego przypadku wystąpienia bólu mięśni.

2.6.5.12.2 Ból stawów

Ból stawów był działaniem niepożądanym obserwowanym w badaniach *ADVANCE*, *Kumada 2011*, *PROVE1* i *PROVE2*. Informacje dotyczące liczby i odsetka pacjentów, którzy doświadczyli bólu stawów umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 142. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból stawów; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *ADVANCE*, *Kumada 2011*, *PROVE1* i *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	49	13%	Pbo12PR48	361	68	19%	0,72 (0,51; 1,00); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	56	15%					0,82 (0,59; 1,13); NS
<i>Kumada 2011</i>	T12PR24	126	36	28,6%	PR48	63	15	23,8%	1,20 (0,73, 2,04); NS
	T12PR24	79	13*	17%					0,77 (0,40; 1,47); NS
<i>PROVE1</i>	T12PR48	79	17*	22%	Pbo12PR48	75	16*	21%	1,01 (0,56; 1,84); NS
	T12PR12	17	4*	24%					1,10 (0,41; 2,59); NS
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	8	10%	Pbo12PR48	82	14	17%	0,58 (0,26; 1,27); NS
	T12PR12	82	8	10%					0,57 (0,26; 1,25); NS
	T12P12	78	20	26%					1,50 (0,83; 2,75); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Prawdopodobieństwo wystąpienia bólu stawów u chorych z HCV-1 było zbliżone w grupach z telaprewirem i w ich grupach kontrolnych. Dla żadnego porównania obliczone ryzyko względne nie uzyskało poziomu znamienności statystycznej. Dla porównania grupy o najbardziej zalecanym schemacie

leczenia, T12PR24/48 (badanie *ADVANCE*), ryzyko względne wystąpienia bólu stawów wobec kontroli wyniosło 0,72 (95% CI: 0,51; 1,00).

W przypadku próby *PROVE2*, autorzy przedstawili również odsetki chorych, u których odnotowano ból stawów w trzecim stopniu ciężkości. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 143. Liczba i odsetek pacjentów z bólem stawów w 3. stopniu ciężkości; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *PROVE2*.

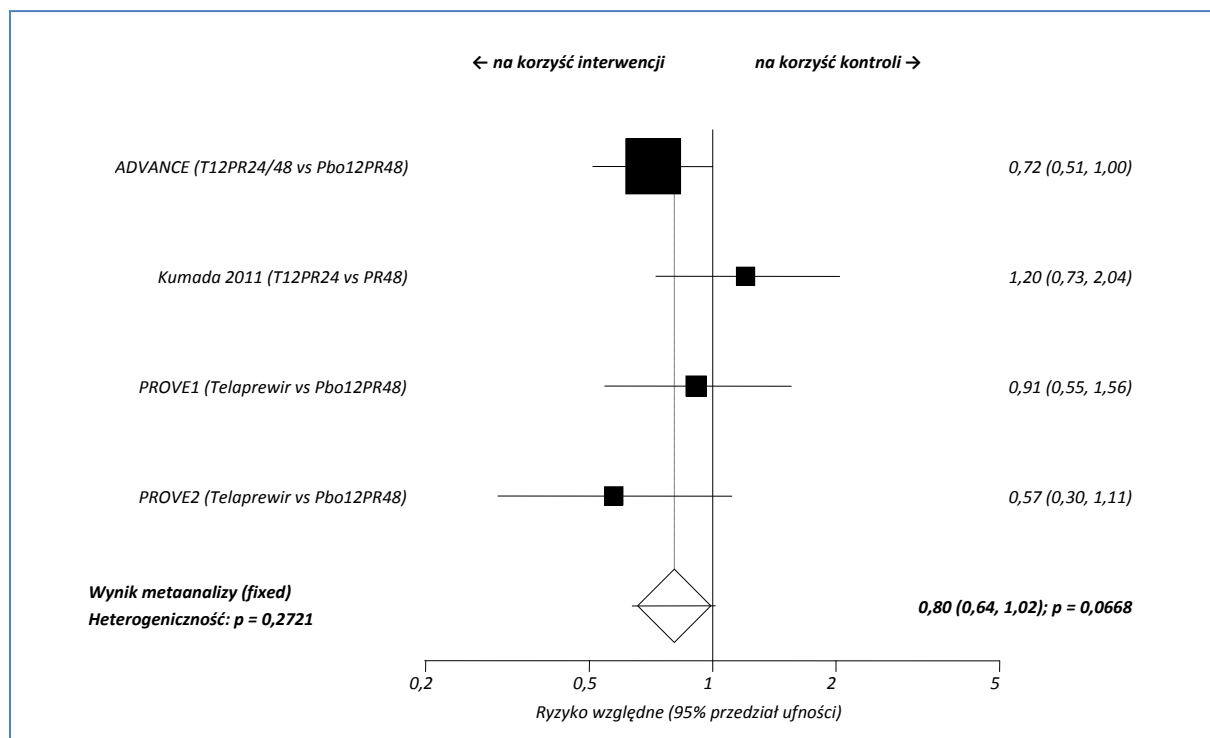
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE2</i>	T12PR24	81	0	0%					0,34 (0,03; 4,05); NS
	T12PR12	82	0	0%	Pbo12PR48	82	1	1%	0,33 (0,03; 4,00); NS
	T12P12	78	0	0%					0,35 (0,03; 4,20); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Częstość występowania bólu stawów w 3. stopniu ciężkości nie różniła się znacząco pomiędzy grupami ze schematem zawierającym telaprewir, a grupą kontrolną.

Dane z powyższych badań umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia bólu stawów w grupach z telaprewirem, peg-IFN i rybawiryną wobec kontroli bez telaprewiru. Wynik prezentuje poniższy wykres.

Wykres 60. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu stawów; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, Kumada 2011, PROVE1 i PROVE2.



Uzyskane w wyniku metaanalizy ryzyko względne wystąpienia bólu stawów wyniosło 0,80 (95% CI: 0,64; 1,02) i wynik ten nie był znamieny statystycznie ($p = 0,0668$), co wskazuje na podobne ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego w przypadku chorych otrzymujących schemat leczenia z telaprewirem, bądź standardową terapią. Ponieważ nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności analizowanych badań ($p = 0,2721$), w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych.

2.6.5.12.3 Ból pleców

Dane dotyczące bólu pleców odnaleziono w badaniach *ADVANCE*, *Kumada 2011* i *PROVE1*. Tabela poniżej zawiera informacje dotyczące opisywanego działania niepożądanego. Pogrubioną czcionką zaznaczono znamienne wyniki.

Tabela 144. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból pleców; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, Kumada 2011 i PROVE1.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	28	8%	Pbo12PR48	361	43	12%	0,65 (0,41; 1,01); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	25	7%					0,58 (0,36; 0,92); NNT = 20 (11; 124)

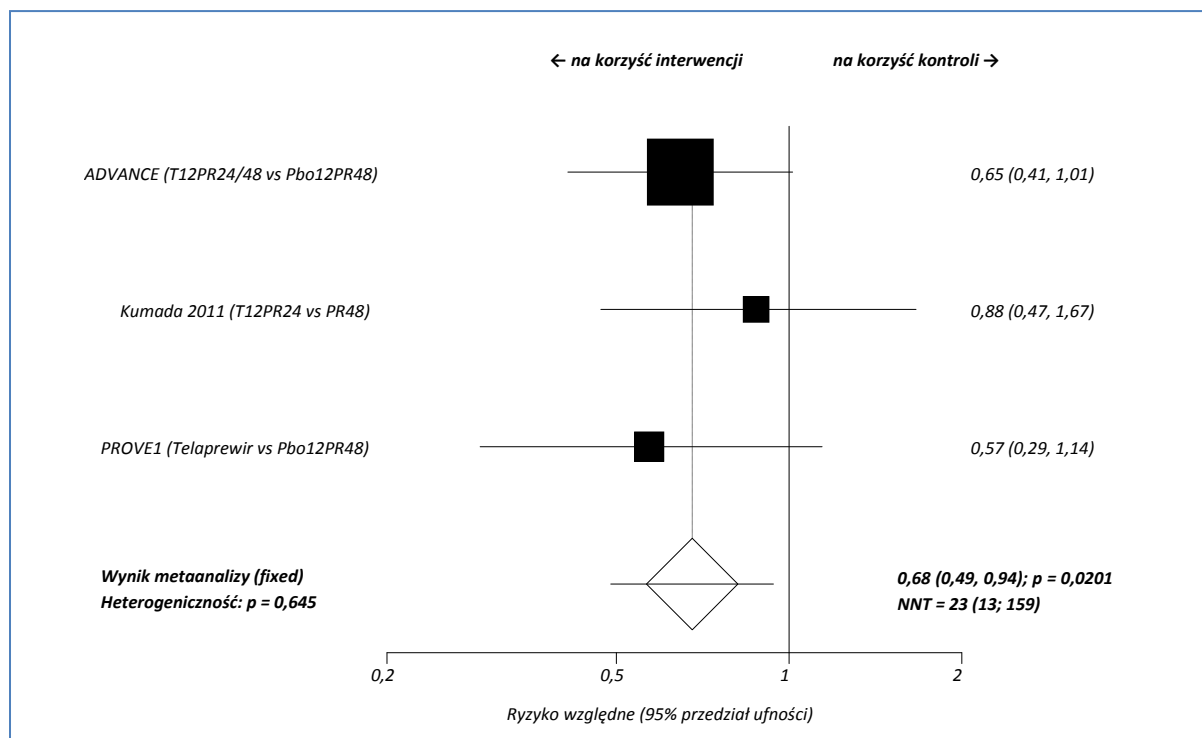
Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>Kumada 2011</i>	T12PR24	126	21	16,7%	PR48	63	12	19,0%	0,88 (0,47; 1,67); NS
	T12PR24	79	6*	8%					0,47 (0,19; 1,16); NS
<i>PROVE1</i>	T12PR48	79	8*	10%	Pbo12PR48	75	12*	16%	0,63 (0,28; 1,42); NS
	T12PR12	17	2*	12%					0,74 (0,19; 2,47); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Odsetek chorych z bólem pleców był mniejszy w grupach z telaprewirem niż w grupach kontrolnych, jednak istotne statystycznie ryzyko względne uzyskano tylko dla porównania grup T8Pbo4PR24/48 vs Pbo12PR48 (badanie *ADVANCE*), wyniosło 0,58 (95% CI: 0,36; 0,92). Lecząc 20 chorych telaprewirem, peg-IFN i rybawiryną wg schematu T8Pbo4PR24/48, unikniemy wystąpienia bólu pleców u jednego chorego więcej niż w przypadku standardowej terapii, NNT = 20 (95% CI: 11; 124). Dla grupy o najbardziej zgodnym z zalecanym schematem leczenia (badanie *ADVANCE*), T12PR24/48 ryzyko to wyniosło 0,65 (95% CI: 0,41; 1,01).

Na podstawie danych z opisywanych badań przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia bólu pleców, której wyniki zestawiono na wykresie poniżej.

Wykres 61. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu pleców; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, Kumada 2011 i PROVE1.



Ryzyko wystąpienia bólu pleców było o 32% niższe w grupie otrzymującej schemat leczenia zawierający telaprewir, w porównaniu do grupy kontrolnej (standardowa terapia), RR = 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94). Wynik ten był znamieny statystycznie ($p = 0,0201$). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 23 (95% CI: 13; 159) co oznacza, że lecząc 23 chorych schematem z telaprewirem zamiast standardową terapią, należy spodziewać się jednego przypadku wystąpienia bólu pleców mniej. Nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności wśród analizowanych danych, co umożliwiło wykorzystanie w obliczeniach modelu efektów stałych.

2.6.5.13 Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe

Informacje na temat liczby i odsetka pacjentów, którzy doświadczyli zaburzeń metabolicznych i żywieniowych w badaniu PROVE2 zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 145. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia metaboliczne i żywieniowe; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie PROVE2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
PROVE2	T12PR24	81	10	12%					0,51 (0,25; 0,99); NNT = 9 (5; 884)
	T12PR12	82	16	20%	Pbo12PR48	82	20	24%	0,8 (0,45; 1,42); NS
	T12P12	78	20	26%					1,05 (0,62; 1,79); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *PROVE2* wykazano, że prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń metabolicznych i żywieniowych jest znamienne mniejsze w grupie T12PR24 niż w grupie Pbo12PR48, RR = 0,51 (95% CI: 0,25; 0,99). Lecząc 9 chorych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią wg schematu T12PR24 unikniemy wystąpienia zaburzeń metabolicznych i żywieniowych u jednego chorego więcej niż w przypadku leczenia standardową terapią, NNT = 9 (95% CI: 5; 884). Dla pozostałych porównań przeprowadzonych na danych z badania *PROVE2* obliczone ryzyko względne nie było istotne statystycznie.

2.6.5.13.1 Zmniejszenie łaknienia

Informację na temat zmniejszenia łaknienia u chorych podano w badaniach *ADVANCE*, *Kumada 2011*, *PROVE2*. Liczbę i odsetek chorych z powyższym działaniem niepożądanym zawarto w tabelach poniżej, pogrubionym drukiem wyróżniając statystycznie znamienne wyniki.

Tabela 146. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszone łaknienie; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *ADVANCE*, *Kumada 2011* oraz *PROVE2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	53	15%					1,35 (0,92; 1,99); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	55	15%	Pbo12PR48	361	39	11%	1,40 (0,96; 2,05); NS

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>Kumada 2011</i>	T12PR24	126	42	33,3%	PR48	63	17	27,0%	1,24 (0,78; 2,01); NS
	T12PR24	81	5	6%					0,32 (0,12; 0,79); NNT = 8 (5; 31)
<i>PROVE2</i>	T12PR12	82	9	11%	Pbo12PR48	82	16	20%	0,56 (0,26; 1,17); NS
	T12P12	78	16	21%					1,05 (0,57; 1,94); NS

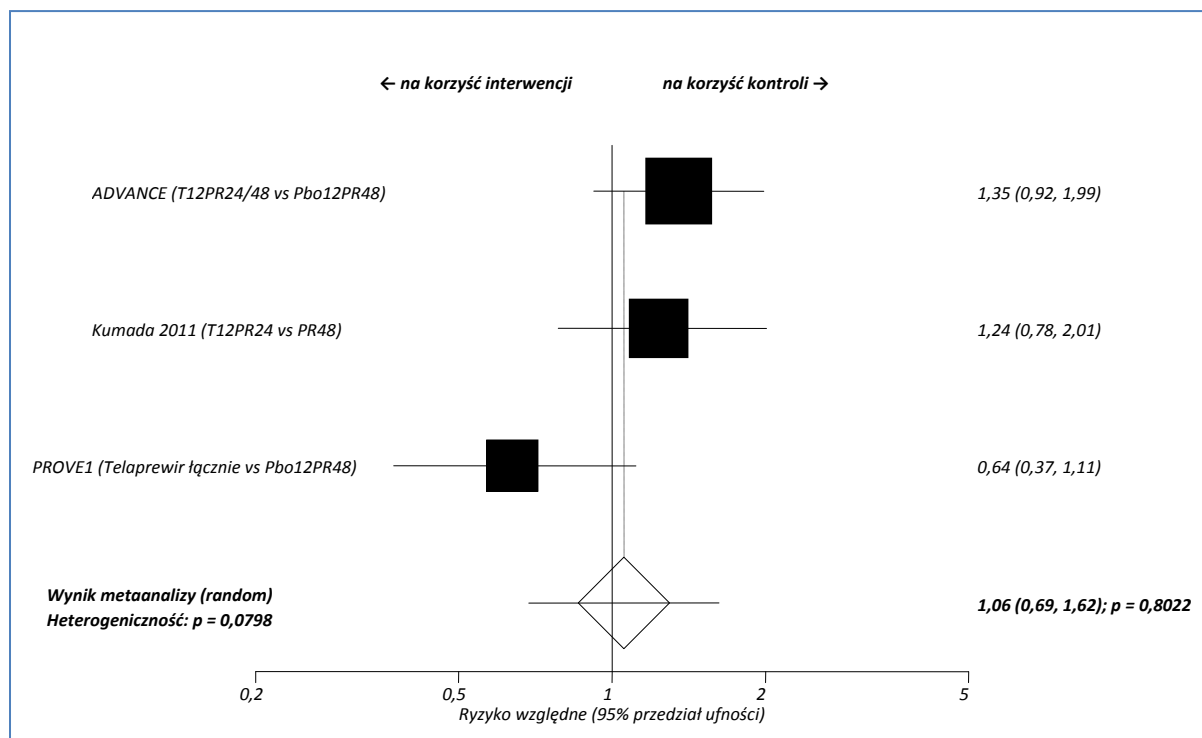
* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Zmniejszenie łaknienia wystąpiła u kilkunastu procent chorych z badania *ADVANCE* we wszystkich grupach. Prawdopodobieństwo jego wystąpienia było zbliżone w grupach otrzymujących telaprewir w porównaniu z grupą kontrolną – wyniki nie okazały się statystycznie znamienne. Podobnie, w badaniu *Kumada 2011*, nie stwierdzono znamienych różnic w ryzyku wystąpienia zmniejszenia łaknienia pomiędzy analizowanymi grupami. W przypadku badania *ADVANCE*, w grupie otrzymującej najbardziej zgodny z zalecanym schemat leczenia (T12PR24/48), ryzyko to wobec kontroli wyniosło 1,35 (95% CI: 0,92; 1,99).

Istotny statystycznie wynik ryzyka względnego uzyskano tylko dla porównania grup T12PR24 vs Pbo12PR48, prawdopodobieństwo wystąpienie tego działania niepożądanego było o 68% mniejsze w grupie z telaprewirem, RR = 0,32 (95% CI: 0,12; 0,79). Wskaźnik NNT wyniósł 8 (95% CI: 5; 31) co oznacza, że lecząc 8 chorych telaprewirem, peg-IFN i rybawiryną wg schematu T12PR24 można uniknąć wystąpienia zmniejszenia łaknienia u jednego chorego więcej niż w przypadku terapii standardowej. Dla pozostałych przeprowadzonych porównań ryzyko względne nie osiągnęło poziomu znamienności statystycznej.

Na wykresie poniżej przedstawiono wynik metaanalizy przeprowadzonej na podstawie analizowanych badań.

Wykres 62. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmniejszonego łaknienia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania ADVANCE, Kumada 2011 oraz PROVE1.



Wynik metaanalizy wskazywał na brak znamiennych różnic w ryzyku wystąpienia zmniejszonego łaknienia pomiędzy analizowanymi grupami – RR = 1,06 (95% CI: 0,69; 1,62). Wynik ten nie był znamienny statystycznie (p = 0,8022), więc wprowadzenie telaprewiru do standardowego schematu leczenia nie wpływa znacząco na zwiększenie ryzyka wystąpienia anoreksji u leczonych chorych. W obliczeniach wykorzystano model efektów losowych z uwagi na znamiennej heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,0798).

2.6.5.13.2 Zaburzenia smaku

Zaburzenia smaku były działaniem niepożądanym, które przedstawiono w badaniu *Kumada 2011*. Dane odnośnie liczby oraz odsetka chorych, u których to działanie niepożądane wystąpiło zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 147. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia smaku; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie Kumada 2011.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)*		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
<i>Kumada 2011</i>	T12PR24	126	34	27,0%	PR48	63	10	15,9%	1,7 (0,93; 3,24); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Zaburzenia smaku obserwowano częściej w grupie otrzymującej schemat leczenia oparty na telaprewirze – 27,0% vs 15,9%, jednak nie stwierdzono by ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego różniło się pomiędzy analizowanymi grupami, RR = 1,7 (95% CI: 0,93; 3,24).

2.6.5.14 Zakażenia

Zakażenia to działania niepożądane, które odnotowano u części pacjentów uczestniczących w badaniu *ADVANCE*. Dane dotyczące liczby i odsetka chorych z powyższym działaniem niepożądanym przedstawiono w poniższych tabelach, pogrubionym drukiem wyróżniając istotne wyniki.

Tabela 148. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zakażenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *ADVANCE*.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>ADVANCE</i>	T12PR24/48	363	103	28%	Pbo12PR48	361	136	38%	0,75 (0,61; 0,93); NNT = 11 (7; 41)
	T8Pbo4PR24/48	364	135	37%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *ADVANCE* jedyny znamieny statystycznie wynik ryzyka względnego uzyskano dla porównania grupy T12PR24/48 z kontrolą, RR wyniosło 0,75 (95% CI: 0,61; 0,93) wskazując na mniejsze o 25% prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia u chorych z grupy z telaprewirem. Wskaźnik NNT wyniósł 11 (95% CI: 7; 41), co oznacza, że lecząc 11 chorych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią wg schematu T12PR24/48 możemy uniknąć zakażenia u jednego dodatkowego pacjenta niż w przypadku leczenia standardowego.

2.6.5.15 Choroby oczu

Dane dotyczące powyższego działania niepożądanego przedstawiono w badaniach *ADVANCE*. W poniższych tabelach przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, u których raportowano choroby oczu. Istotne wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 149. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły choroby oczu; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie ADVANCE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	88	24%	Pbo12PR48	361	65	18%	1,35 (1,01; 1,79); NNH = 17 (9; 349)
	T8Pbo4PR24/48	364	80	22%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *ADVANCE* wykazano, że prawdopodobieństwo wystąpienia choroby oczu jest znamienne większe w grupie T12PR24/48 niż w Pbo12PR48, RR = 1,35 (95% CI: 1,01; 1,79). Wskaźnik NNH = 17 (95% CI: 9; 349) oznacza, że lecząc 17 chorych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią wg schematu T12PR24/48 ryzykujemy wystąpienie choroby oczu u jednego pacjenta więcej, niż lecząc go terapią zastosowaną w grupie kontrolnej. Dla drugiego porównania w tym badaniu (T8Pbo4PR24/48 vs kontrola) nie odnotowano różnic statystycznie znamiennych.

2.6.5.15.1 Zaburzenia widzenia

Informacje o chorych, u których obserwowano zaburzenia widzenia zamieszczono w próbie klinicznej *PROVE1*. Tabela poniżej zawiera liczby oraz odsetek pacjentów z tym działaniem niepożądanym.

Tabela 150. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia widzenia; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; *PROVE1*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>PROVE1</i>	T12PR24	79	10*	13%	Pbo12PR48	75	6*	8%	1,58 (0,63; 4,03); NS
	T12PR48	79	13*	17%					2,06 (0,86; 5,03); NS
	T12PR12	17	3*	17%					2,21 (0,63; 7,06); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ten punkt końcowy analizowano tylko w badaniu *PROVE1*, a uzyskane ryzyka względne dla grup telaprewiru w porównaniu do kontroli nie osiągnęły poziomu znamienności statystycznej, co świadczy o zbliżonym prawdopodobieństwie wystąpienia zaburzenia widzenia w porównywanych grupach.

2.6.5.16 Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

W poniższej tabeli przedstawiono dane w postaci liczby i odsetka chorych w badaniu *Kumada 2011*, u których odnotowano nieprawidłowe stężenie określonych substancji we krwi lub osoczu. Istotnie statystycznie wyniki przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 151. Liczba i odsetek pacjentów ze nieprawidłowym stężeniem określonych substancji w osoczu lub krwi, telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie Kumada 2011[^].

Działanie niepożądane	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Zwiększone stężenie kwasu moczowego w osoczu	T12PR24	126	65	51,6%	PR48	63	5	7,9%	6,50 (2,93; 15,23); NNH = 3 (2; 4)
Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi	T12PR24	126	20	15,9%	PR48	63	2	3,2%	5,00 (1,38; 19,00); NNH = 8 (5; 27)
Zwiększone stężenie kwasu hialuronowego w osoczu	T12PR24	126	64	50,8%	PR48	63	25	39,7%	1,28 (0,92; 1,85); NS
Zwiększone stężenie trójglicydów w osoczu	T12PR24	126	36	28,6%	PR48	63	11	17,5%	1,64 (0,92; 3,02); NS
Zwiększone stężenie bilirubiny w osoczu	T12PR24	126	22	17,5%	PR48	63	13	20,6%	0,85 (0,47; 1,57); NS
Zwiększone stężenie kreatyniny w osoczu	T12PR24	126	32	25,4%	PR48	63	0	0%	32,63 (3,56; 315,21); NNH = 5 (3; 6)
Zmniejszone stężenie fosforu w osoczu	T12PR24	126	16	12,7%	PR48	63	13	20,6%	0,62 (0,32; 1,20); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w badaniu podano działania niepożądane, które wystąpiły u > 15% chorych w którejkolwiek grupie.

Spśród analizowanych działań niepożądanych, jedynie w trzech przypadkach odnotowano istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupą otrzymującą schemat leczenia oparty na telaprewirze, a grupą kontrolną, gdzie chorzy otrzymywali standardową terapię – w każdym z tych przypadków działania niepożądane obserwowano częściej w grupie otrzymującej telaprewir. Do wspomnianych działań niepożądanych należało zwiększenie stężenia kwasu moczowego w osoczu oraz krwi, a także zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu. Ryzyko zwiększenia stężenia kwasu moczowego w osoczu było ponad sześciokrotnie, a we krwi – około pięciokrotnie większe w przypadku leczenia telaprewirem, odpowiednio RR = 6,50 (95% CI: 2,93; 15,23) oraz RR = 5,00 (95% CI: 1,38; 19,00) i oba te wyniki osiągnęły znamienność statystyczną. Wskaźniki NNH obliczone dla tych porównań wyniosły odpowiednio 3 (95% CI: 2; 4) oraz 8 (95% CI: 5; 27) co oznacza, że lecząc 3 lub 8 chorych schematem leczenia zawierającym telaprewir, ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku zwiększenia stężenia kwasu moczowego w osoczu lub we krwi, w porównaniu do zastosowania standardowej terapii. Ponadto ryzyko wystąpienia zwiększonego stężenia kreatyniny w osoczu było ponad 32-krotnie wyż-

sze w przypadku zastosowania telaprewiru, RR = 32,63 (95% CI: 3,56; 315,21), wynik był znamieny statystycznie. Wskaźnik NNH wyniósł w tym przypadku 5 (95% CI: 3; 6), więc lecząc 5 chorych schematem zawierającym telaprewir zamiast standardową terapią, narażamy ich na wystąpienie jednego dodatkowego przypadku zwiększonego stężenia kreatyniny w osoczu.

W badaniu *PROVE1* przedstawiono informacje (przy okazji opisu skuteczności ocenianego leku, jednak w niniejszej analizie ten punkt końcowy traktowano jako ocenę bezpieczeństwa) o aktywności aminotransferazy alaninowej. W badaniu tym normalną aktywność ALT obserwowano wyjściowo u 25% chorych z grup otrzymujących telaprewir, oraz u 20% chorych w grupie kontrolnej. Na końcu okresu leczenia, 76% chorych z grupy telaprewiru, oraz 75% chorych z grupy kontrolnej uzyskało normalizację aktywności ALT.

2.6.5.17 Ból

Powyższy punkt końcowy uwzględniono w ocenie bezpieczeństwa próby *PROVE1*. Dane uzyskane z badania zaprezentowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 152. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *PROVE1*.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)*	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
	T12PR24	79	9*	11%					0,57 (0,27; 1,20); NS
<i>PROVE1</i>	T12PR48	79	6*	8%	Pbo12PR48	75	15*	20%	0,38 (0,16; 0,89); NNT = 9 (5; 63)
	T12PR12	17	1*	6%					0,29 (0,05; 1,46); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Prawdopodobieństwo wystąpienia bólu u chorych było znamienne większe w grupie kontrolnej niż w grupie T12PR48, RR = 0,38 (95% CI: 0,16; 0,89). Wskaźnik NNT = 9 (95% CI: 5; 63) oznacza, że lecząc 9 chorych telaprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią przez 48 tygodni (wg schematu T12PR48), unikniemy wystąpienia bólu u jednego pacjenta więcej niż w przypadku leczenia standardowego. W pozostałych porównaniach ryzyko względne nie było istotne statystycznie.

2.6.5.18 Konieczność badania lekarskiego

Informacje na temat liczby i odsetka pacjentów, u których potrzebne były badania lekarskie w badaniu *ADVANCE* zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 153. Liczba i odsetek pacjentów, u których potrzebne były badania lekarskie; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie ADVANCE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	60	17%	Pbo12PR48	361	63	17%	0,95 (0,69; 1,31); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	63	17%					0,99 (0,72; 1,36); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu ADVANCE odsetek chorych, którzy wymagali dodatkowego badania lekarskiego był zbliżony w grupach z telaprewirem i kontroli (17%). Obliczone ryzyka względne pomiędzy odpowiednimi grupami nie były statystycznie znamienne; w grupie o najbardziej zgodnym z zalecanym schemacie dawkowania (T12PR24/48) ryzyko to wobec kontroli wyniosło 0,95 (95% CI: 0,69; 1,31).

2.6.5.19 Zgony

Szczegółowe informacje na temat zgonów przedstawiono tylko w badaniu ADVANCE. W próbach PROVE1, PROVE2 i Kumada 2011 nie przedstawiono żadnych danych na temat zgonów. Dane dotyczące liczby i odsetka zgonów zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 154. Liczba i odsetek zgonów; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie ADVANCE.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
ADVANCE	T12PR24/48	363	2	0,6%*	Pbo12PR48	361	1	0,3%*	1,99 (0,26; 15,14); NS
	T8Pbo4PR24/48	364	1	0,3%*					0,99 (0,10; 9,48); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu ADVANCE odnotowano 4 zgony – w grupie Pbo12PR48 jeden pacjent popełnił samobójstwo w trakcie leczenia, w grupie T12PR24/48 odnotowano 2 zgony, jeden w wyniku samobójstwa, a drugi z powodu zakażenia HCV i choroby wątroby, natomiast chory w grupie T8Pbo4PR24/48 zmarł z nieznanego powodu. Obliczone ryzyka względne pomiędzy grupami z telaprewirem a kontrolą nie wskazują, aby prawdopodobieństwo zgonu zależało od przyjętej terapii (wyniki nie były istotne statystycznie). Ryzyko wystąpienia zgonu w grupie T12PR24/48 (o najbardziej zgodnym z zalecanym schemacie dawkowania) wobec kontroli wyniosło 1,99 (95% CI: 0,26; 15,14).

2.6.5.20 Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu ILLUMINATE

W badaniu ILLUMINATE, w ramach próby z randomizacją (randomizacji poddano chorych uzyskujących poszerzoną szybką odpowiedź wirusologiczną), porównano dwie grupy chorych leczonych schematem zawierającym telaprewir, które różniły się czasem zakończenia leczenia. Dane odnośnie częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych w tych grupach, a także łącznie w całej analizowanej populacji tego badania zebrano w tabeli poniżej. W przypadku istotnego wyniku oceny różnic pomiędzy grupami zastosowano wyróżnienie w postaci pogrubionej czcionki.

Tabela 155. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły określone działania niepożądane w badaniu ILLUMINATE.

Działanie niepożądane	T12PR24 n/N (%)	T12PR48 n/N (%)	łącznie n/N (%)	RR (95% CI) T12PR24 vs T12PR48
Poważne działania niepożądane				
Poważne działania niepożądane ogółem	4/162 (2%)	16/160 (10%)	49/540 (9%)	0,25 (0,09; 0,68); NNT = 14 (8; 41)*; p = 0,005
Zaburzenia układu krwionośnego oraz limfatycznego:	2/162 (1%)	5/160 (3%)	15/540 (3%)	0,40 (0,09; 1,74); NS*
Niedokrwistość	1/162 (1%)	0/160 (0%)	12/540 (2%)	2,96 (0,25; 35,94); NS*
Zakażenia oraz zarażenia:	1/162 (1%)	5/160 (3%)	10/540 (2%)	0,20 (0,03; 1,26); NS*
Zapalenie płuc	0/162 (0%)	2/160 (1%)	3/540 (1%)	0,20 (0,02; 2,18); NS*
Zaburzenia przewodu pokarmowego	0/162 (0%)	0/160 (0%)	2/540 (<1%)	-
Zranienia, zatrucia oraz powikłania procedur	0/162 (0%)	0/160 (0%)	3/540 (1%)	0,99 (0,06; 17,05); NS*
Zaburzenia metabolizmu oraz odżywiania:	0/162 (0%)	3/160 (2%)	3/540 (1%)	0,14 (0,01; 1,49); NS*
Odwodnienie	0/162 (0%)	2/160 (1%)	2/540 (<1%)	0,20 (0,02; 2,18); NS*
Zaburzenia związane z układem oddechowym, klatką piersiową oraz śródpiersiem	0/162 (0%)	0/160 (0%)	3/540 (1%)	-
Działania niepożądane ogółem				
Jakiegokolwiek działania niepożądane	161/162 (99%)	160/160 (100%)	537/540 (99%)	0,99 (0,97; 1,02); NS*
Zaburzenia ogólnoustrojowe:	138/162 (85%)	139/160 (87%)	472/540 (87%)	0,98 (0,89; 1,07); NS*
Zmęczenie	110/162 (68%)	111/160 (69%)	369/540 (68%)	0,98 (0,84; 1,14); NS*

Działanie niepożądane	T12PR24 n/N (%)	T12PR48 n/N (%)	łącznie n/N (%)	RR (95% CI) T12PR24 vs T12PR48
Zaburzenia przewodu pokarmowego:	132/162 (81%)	135/160 (84%)	440/540 (81%)	0,97 (0,87; 1,07); NS*
Nudności	71/162 (44%)	76/160 (48%)	253/540 (47%)	0,92 (0,73; 1,17); NS*
Biegunka	48/162 (30%)	54/160 (34%)	164/540 (30%)	0,88 (0,64; 1,21); NS*
Działania niepożądane związane ze skórą oraz tkanką podskórną:	142/162 (88%)	145/160 (91%)	461/540 (85%)	0,97 (0,89; 1,05); NS*
Świąd	95/162 (59%)	83/160 (52%)	273/540 (51%)	1,13 (0,93; 1,38); NS*
Wysypka	60/162 (37%)	62/160 (39%)	202/540 (37%)	0,96 (0,72; 1,26); NS*
Zaburzenia układu nerwowego:	94/162 (58%)	90/160 (56%)	311/540 (58%)	1,03 (0,85; 1,25); NS*
Ból głowy	61/162 (38%)	57/160 (36%)	204/540 (38%)	1,06 (0,79; 1,41); NS*
Zaburzenia psychiczne:	73/162 (45%)	95/160 (59%)	288/540 (53%)	0,76 (0,61; 0,94); NNT = 7 (5; 30)*
Bezsennosc	50/162 (31%)	62/160 (39%)	182/540 (34%)	0,80 (0,59; 1,07); NS*
Zaburzenia układu krwionośnego oraz limfatycznego:	86/162 (53%)	89/160 (56%)	287/540 (53%)	0,95 (0,78; 1,17); NS*
Niedokrwistość	68/162 (42%)	66/160 (41%)	212/540 (39%)	1,02 (0,79; 1,32); NS*
Zakończenie terapii telaprewirem z powodu działań niepożądanych				
Ogółem	21/162 (13%)	20/160 (12%)	65/540 (12%)	1,04 (0,59; 1,83); NS*
Wysypka w jakimkolwiek stopniu ciężkości	14/162 (9%)	10/160 (6%)	40/540 (7%)	1,38 (0,65; 2,97); NS*
Niedokrwistość w jakimkolwiek stopniu ciężkości	6/162 (4%)	3/160 (2%)	13/540 (2%)	1,98 (0,55; 7,12); NS*
Zakończenie terapii (wszystkie trzy leki)				
Ogółem	1/162 (1%)	41/160 (26%)	181/540 (34%)	0,024 (0,004; 0,135); NNT = 4 (4; 6)*
Z powodu działań niepożądanych	1/162 (1%)	20/160 (12%)	95/540 (18%)	0,05 (0,01; 0,28)*; p < 0,001 NNT = 9 (6; 14)*
Wysypka w jakimkolwiek stopniu ciężkości	0/162 (0%)	1/160 (1%)	8/540 (1%)	0,33 (0,03; 3,98); NS*
Niedokrwistość w jakimkolwiek stopniu ciężkości	0/162 (0%)	2/160 (1%)	13/540 (2%)	0,20 (0,02; 2,18); NS
Inne powody**	0/162 (0%)	15/160 (9%)	50/540 (9%)	0,032 (0,003; 0,307);

Działanie niepożądane	T12PR24 n/N (%)	T12PR48 n/N (%)	łącznie n/N (%)	RR (95% CI) T12PR24 vs T12PR48
NNT = 11 (7; 17)*				

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** wycofanie zgody na udział w badaniu, utrata chorych z obserwacji, nieprzestrzeganie przepisanego schematu leczenia, odmowa dalszego leczenia, wymóg leczenia lekiem niedozwolonym w protokole badania;

NS nieistotne statystycznie.

W większości działania niepożądane występowały z podobną częstością w grupie T12PR24 oraz T12PR48, jedynie w dwóch przypadkach odnotowano znamienne statystycznie różnice – w częstości występowania poważnych działań niepożądanych ogółem oraz częstości występowania zaburzeń psychicznych, w obu przypadkach różnice te świadczyły o lepszym profilu bezpieczeństwa w grupie T12PR24. W przypadku poważnych działań niepożądanych ogółem ryzyko ich wystąpienia było o 75% niższe w grupie T12PR24, RR = 0,25 (95% CI: 0,09; 0,68), co było znamienym statystycznie wynikiem ($p = 0,005$). Wskaźnik NNT obliczony dla tego porównania wyniósł 14 (95% CI: 8; 41), co oznacza, że lecząc 14 chorych schematem leczenia T12PR24 zamiast T12PR48, unikniemy jednego dodatkowego przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych było z kolei mniejsze o 24% w grupie T12PR24 – RR = 0,76 (95% CI: 0,61; 0,94). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 7 (95% CI: 5; 30), więc leczenie 7 chorych schematem T12PR24 zamiast T12PR48 pozwoli uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia zaburzeń psychicznych.

Ogółem najczęściej obserwowanymi w badaniu działaniami niepożądanymi były zmęczenie (68%), świąd (51%), nudności (47%), niedokrwistość (39%), ból głowy (38%), wysypka (37%), bezsenność (32%), biegunka (28%) oraz choroby grypopodobne (26%).

Około 2/3 obserwowanych przypadków wysypki wystąpiło w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia. Ciężka wysypka wystąpiła u 5% chorych i w przypadku jej wystąpienia w pierwszej kolejności wycofywano z terapii telaprewir, jeśli nie uległa poprawie w ciągu 7 dni, wycofywano lub przerywano leczenie rybawiryną (z interferonem lub bez). Ciężka niedokrwistość wystąpiła u 6% chorych. W trakcie okresu leczenia 14 chorych miało niski poziom hemoglobiny (< 7 g/dl), co klasyfikowano jako działanie o 4. stopniu ciężkości (11 z tych chorych uzyskało trwałą odpowiedź wirusologiczną). Ogółem, 32 chorych otrzymało transfuzję krwi w celu leczenia niedokrwistości; 7 (1%) chorych otrzymało środki stymulujące erytropoezę, trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskało 6 z nich. Dawka rybawiryny została dostosowana u 46% chorych z powodu zmniejszenia stężenia hemoglobiny. Wśród chorych u których nie modyfikowano dawki tego leku, 73% uzyskało trwałą odpowiedź wirusologiczną, podobnie 68% chorych z przynajmniej jedną redukcją dawki rybawiryny oraz 75% chorych z przerwaniem leczenia tym lekiem.

W ciągu pierwszych 12 tygodni badania (kiedy w schemacie leczenia obecny był telaprewir), 7% chorych zakończyło leczenie przedwcześnie wszystkimi trzema lekami, z czego 1% tych przerwania nastąpił z powodu wysypki, natomiast kolejny 1% – z powodu niedokrwistości.

Wśród wszystkich chorych 18% zakończyło przedwcześnie leczenie wszystkimi trzema lekami. Ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia było znamienne niższe w grupie T12PR24 niż w grupie T12PR48 zarówno bez względu na powód (RR = 0,024 [95% CI: 0,004; 0,135]; NNT = 4 [95% CI: 4; 6]), jak również z powodu wystąpienia działań niepożądanych (RR = 0,05 [95% CI: 0,01; 0,28]; $p < 0,001$; NNT = 9 [95% CI: 6; 14]), oraz z innych powodów (wyszczególniono w przypisie do tabeli powyżej, RR = 0,032 [95% CI: 0,003; 0,307]; NNT = 11 [95% CI: 7; 17]). Ponadto, jeden chory, który ukończył w całości leczenie telaprewirem, ale następnie przedwcześnie zakończył leczenie peg-interferonem oraz rybawiryną z powodu działań niepożądanych, został uwzględniony w analizie tego punktu końcowego w grupie chorych, którzy zakończyli leczenie przedwcześnie bez względu na powód, natomiast nie liczono go jako chorego kończącego przedwcześnie leczenie wszystkimi lekami z powodu działań niepożądanych.

W badaniu zaznaczono, że jeden z chorych przydzielonych do grupy T12PR24 zmarł w 227. dniu po otrzymaniu ostatniej dawki leczenia z powodu upadku prowadzącego do urazu głowy – zdarzenie to nie zostało uznane za związane z telaprewirem.

2.6.5.21 Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu C208

W badaniu C208, gdzie porównano kilka schematów leczenia telaprewirem, różniących się częstością podawania tego leku (co 8 lub 12 godzin, przy zachowaniu takiej samej dawki dobowej), bądź rodzajem zastosowanego interferonu (pegylowany interferon α -2a lub α -2b), przedstawiono ocenę bezpieczeństwa zarówno w czterech wyróżnionych grupach leczenia, jak również w połączonych grupach z różną częstością podawania telaprewiru, dzięki czemu można było porównać schematy leczenia zawierające różne rodzaje interferonu w większej grupie badanych chorych. W tabeli poniżej zestawiono odsetki chorych, u których odnotowano określone działanie niepożądane w każdej z analizowanych grup oraz przedstawiono wynik oceny ryzyka względnego wystąpienia tych działań zarówno dla porównania poszczególnych grup, jak również porównania połączonych grup z telaprewirem podawanym co 8 lub 12 godzin pod kątem różnic w zastosowanych interferonach. Znamienne statystycznie różnice wyróżniono za pomocą pogrubionej czcionki.

Tabela 156. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły określone działania niepożądane w badaniu C208.

Działanie niepożądane	T _{8h} 12P _{2a} R24/48 (N = 40) n (%)	T _{8h} 12P _{2b} R24/48 (N = 42) n (%)	T _{12h} 12P _{2a} R24/48 (N = 40) n (%)	T _{12h} 12P _{2b} R24/48 (N = 39) n (%)	RR (95% CI)*				RR (95% CI)* IFN α-2a vs IFN α-2b
					8h vs 12h (IFN α-2a)	8h vs 12h (IFN α-2b)	IFN α-2a vs IFN α-2b (8h)	IFN α-2a vs IFN α-2b (12 h)	
Jakiegokolwiek działania niepożądane	40 (100,0%)	41 (97,6%)	40 (100,0%)	39 (100,0%)	-	0,98 (0,89; 1,10); NS	1,02 (0,91; 1,13); NS	-	1,01 (0,95; 1,07); NS
Zaburzenia układu krwionośnego oraz limfatycznego:									
Niedokrwistość	18 (45,0%)	14 (33,3%)	18 (45,0%)	20 (51,3%)	1,00 (0,61; 1,63); NS	0,65 (0,38; 1,09); NS	1,35 (0,79; 2,35); NS	0,88 (0,55; 1,39); NS	1,07 (0,75; 1,53); NS
Leukopenia	9 (22,5%)	9 (21,4%)	9 (22,5%)	10 (25,6%)	1,00 (0,45; 2,22); NS	0,84 (0,39; 1,81); NS	1,05 (0,47; 2,33); NS	0,88 (0,41; 1,89); NS	0,96 (0,55; 1,68); NS
Zaburzenia widzenia	12 (30,0%)	9 (21,4%)	6 (15,0%)	8 (20,5%)	2,00 (0,87; 4,76); NS	1,04 (0,46; 2,40); NS	1,40 (0,68; 2,94); NS	0,73 (0,29; 1,85); NS	1,07 (0,60; 1,92); NS
Zaburzenia układu pokarmowego:									
Biegunka	12 (30,0%)	10 (23,8%)	13 (32,5%)	14 (35,9%)	0,92 (0,48; 1,76); NS	0,66 (0,33; 1,29); NS	1,26 (0,62; 2,57); NS	0,91 (0,49; 1,66); NS	1,05 (0,66; 1,68); NS
Nudności	18 (45,0%)	14 (33,3%)	16 (40,0%)	23 (59,0%)	1,13 (0,68; 1,89); NS	0,57 (0,34; 0,92); NNT = 4 (3; 27)	1,35 (0,79; 2,35); NS	0,68 (0,42; 1,06); NS	0,93 (0,65; 1,32); NS
Wymioty	8 (20,0%)	5 (11,9%)	8 (20,0%)	13 (33,3%)	1,00 (0,43; 2,35); NS	0,36 (0,14; 0,86); NNT = 5 (3; 31)	1,68 (0,63; 4,56); NS	0,60 (0,28; 1,25); NS	0,90 (0,50; 1,62); NS

Działanie niepożądane	T _{8h} 12P _{2a} R24/48 (N = 40) n (%)	T _{8h} 12P _{2b} R24/48 (N = 42) n (%)	T _{12h} 12P _{2a} R24/48 (N = 40) n (%)	T _{12h} 12P _{2b} R24/48 (N = 39) n (%)	RR (95% CI)*				RR (95% CI)* IFN α-2a vs IFN α-2b
					8h vs 12h (IFN α-2a)	8h vs 12h (IFN α-2b)	IFN α-2a vs IFN α-2b (8h)	IFN α-2a vs IFN α-2b (12 h)	
Zaburzenia ogólne i związane z miejscem podania leku:									0,892 (0,784; 0,996); NNT = 10 (5; 299)
Osłabienie	14 (35,0%)	18 (42,9%)	9 (22,5%)	15 (38,5%)	1,56 (0,78; 3,18); NS	1,11 (0,66; 1,90); NS	0,82 (0,47; 1,40); NS	0,59 (0,29; 1,15); NS	0,71 (0,46; 1,08); NS
Zmęczenie	15 (37,5%)	15 (37,5%)	16 (40,0%)	15 (38,5%)	0,94 (0,54; 1,62); NS	0,93 (0,53; 1,64); NS	1,05 (0,59; 1,85); NS	1,04 (0,60; 1,81); NS	1,05 (0,70; 1,55); NS
Objawy grypopodobne	16 (40,0%)	19 (45,2%)	11 (27,5%)	20 (51,3%)	1,45 (0,79; 2,75); NS	0,88 (0,56; 1,39); NS	0,88 (0,53; 1,46); NS	0,54 (0,29; 0,94); NS	0,70 (0,48; 1,02); NS
Gorączka	9 (22,5%)	15 (35,7%)	9 (22,5%)	12 (30,8%)	1,00 (0,45; 2,22); NS	1,16 (0,63; 2,17); NS	0,63 (0,31; 1,24); NS	0,73 (0,35; 1,51); NS	0,68 (0,40; 1,11); NS
Zakażenia i zarażenia	16 (40,0%)	14 (33,3%)	5 (12,5%)	11 (28,2%)	3,20 (1,37; 7,84); NNT = 4 (3; 12)	1,18 (0,62; 2,29); NS	1,20 (0,68; 2,13); NS	0,44 (0,17; 1,10); NS	0,85 (0,52; 1,38); NS
Konieczność badania lekarskiego	15 (37,5%)	13 (31,0%)	13 (32,5%)	14 (35,9%)	1,15 (0,64; 2,10); NS	0,86 (0,47; 1,59); NS	1,21 (0,67; 2,22); NS	0,91 (0,49; 1,66); NS	1,05 (0,68; 1,61); NS
Zaburzenia metaboliczne:									
Zmniejszony apetyt	14 (35,0%)	9 (21,4%)	10 (25,0%)	21 (53,8%)	1,40 (0,72; 2,77); NS	0,40 (0,21; 0,74); NNT = 4 (2; 9)	1,63 (0,81; 3,34); NS	0,46 (0,25; 0,83); NNT = 4 (3; 14)	0,81 (0,52; 1,25); NS
	10 (25,0%)	6 (14,3%)	8 (20,0%)	15 (38,5%)	1,25 (0,56; 2,80); NS	0,37 (0,16; 0,82); NNT = 5 (3; 20)	1,75 (0,73; 4,29); NS	0,52 (0,25; 1,05); NS	0,87 (0,50; 1,49); NS

Działanie niepożądane	T _{8h} 12P _{2a} R24/48 (N = 40) n (%)	T _{8h} 12P _{2b} R24/48 (N = 42) n (%)	T _{12h} 12P _{2a} R24/48 (N = 40) n (%)	T _{12h} 12P _{2b} R24/48 (N = 39) n (%)	RR (95% CI)*				RR (95% CI)* IFN α-2a vs IFN α-2b
					8h vs 12h (IFN α-2a)	8h vs 12h (IFN α-2b)	IFN α-2a vs IFN α-2b (8h)	IFN α-2a vs IFN α-2b (12 h)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej:	9 (22,5%)	17 (40,5%)	14 (35,0%)	13 (33,3%)	0,64 (0,31; 1,28); NS	1,21 (0,69; 2,17); NS	0,56 (0,28; 1,07); NS	1,05 (0,57; 1,94); NS	0,78 (0,50; 1,21); NS
Zaburzenia układu nerwowego:	20 (50,0%)	27 (64,3%)	18 (45,0%)	29 (74,4%)	1,11 (0,70; 1,78); NS	0,86 (0,63; 1,16); NS	0,78 (0,52; 1,13); NS	0,61 (0,40; 0,88); NNT = 4 (3; 14)	0,69 (0,52; 0,90); NNT = 5 (3; 16)
Ból głowy	13 (32,5%)	21 (50,0%)	16 (40,0%)	17 (43,6%)	0,81 (0,45; 1,45); NS	1,15 (0,72; 1,85); NS	0,65 (0,37; 1,10); NS	0,92 (0,54; 1,55); NS	0,77 (0,53; 1,12); NS
Zaburzenia psychiatryczne:	19 (47,5%)	20 (47,6%)	18 (45,0%)	25 (64,1%)	1,06 (0,66; 1,70); NS	0,74 (0,49; 1,10); NS	1,00 (0,63; 1,58); NS	0,70 (0,45; 1,05); NS	0,83 (0,61; 1,13); NS
Depresja	7 (17,5%)	9 (21,4%)	4 (10,0%)	9 (23,1%)	1,75 (0,59; 5,28); NS	0,93 (0,42; 2,06); NS	0,82 (0,34; 1,93); NS	0,43 (0,15; 1,21); NS	0,62 (0,31; 1,20); NS
Bezsennaść	9 (22,5%)	11 (26,2%)	8 (20,0%)	12 (30,8%)	1,13 (0,49; 2,58); NS	0,85 (0,43; 1,69); NS	0,86 (0,40; 1,82); NS	0,65 (0,30; 1,38); NS	0,75 (0,43; 1,28); NS
Zaburzenia związane z układem oddechowym, kłatką piersiową oraz śródpiersiem:	18 (45,0%)	21 (50,0%)	20 (50,0%)	20 (51,3%)	0,90 (0,56; 1,43); NS	0,98 (0,63; 1,51); NS	0,90 (0,56; 1,42); NS	0,98 (0,63; 1,52); NS	0,94 (0,68; 1,29); NS
Kaszel	9 (22,5%)	9 (21,4%)	9 (22,5%)	6 (15,4%)	1,00 (0,45; 2,22); NS	1,39 (0,57; 3,49); NS	1,05 (0,47; 2,33); NS	1,46 (0,60; 3,65); NS	1,22 (0,67; 2,23); NS

Działanie niepożądane	T _{8h} 12P _{2a} R24/48 (N = 40) n (%)	T _{8h} 12P _{2b} R24/48 (N = 42) n (%)	T _{12h} 12P _{2a} R24/48 (N = 40) n (%)	T _{12h} 12P _{2b} R24/48 (N = 39) n (%)	RR (95% CI)*				RR (95% CI)*
	8h vs 12h (IFN α-2a)	8h vs 12h (IFN α-2b)	IFN α-2a vs IFN α-2b (8h)	IFN α-2a vs IFN α-2b (12 h)	IFN α-2a vs IFN α-2b				
									NS
Duszność	8 (20,0%)	7 (16,7%)	11 (27,5%)	11 (28,2%)	0,73 (0,33; 1,58); NS	0,59 (0,26; 1,33); NS	1,20 (0,49; 2,93); NS	0,98 (0,48; 1,97); NS	1,07 (0,61; 1,87); NS
Działania niepożądane związane ze skórą oraz tkanką podskórną:									
	36 (90,0%)	38 (90,5%)	33 (82,5%)	37 (94,9%)	1,09 (0,91; 1,34); NS	0,95 (0,82; 1,10); NS	0,99 (0,84; 1,17); NS	0,87 (0,71; 1,02); NS	0,93 (0,82; 1,04); NS
Łysienie	10 (25,0%)	14 (33,3%)	12 (30,0%)	16 (41,0%)	0,83 (0,41; 1,68); NS	0,81 (0,46; 1,43); NS	0,75 (0,38; 1,46); NS	0,73 (0,40; 1,32); NS	0,74 (0,47; 1,16); NS
Sucha skóra	8 (20,0%)	9 (21,4%)	9 (22,5%)	7 (17,9%)	0,89 (0,39; 2,02); NS	1,19 (0,51; 2,85); NS	0,93 (0,41; 2,13); NS	1,25 (0,53; 2,98); NS	1,08 (0,59; 1,96); NS
Świąd	19 (47,5%)	23 (54,8%)	20 (50,0%)	25 (64,1%)	0,95 (0,60; 1,49); NS	0,85 (0,59; 1,23); NS	0,87 (0,56; 1,33); NS	0,78 (0,52; 1,15); NS	0,82 (0,61; 1,09); NS
Wysypka (bez względu na rodzaj)	29 (72,5%)	24 (57,1%)	23 (57,5%)	22 (56,4%)	1,26 (0,91; 1,79); NS	1,01 (0,69; 1,50); NS	1,27 (0,92; 1,79); NS	1,02 (0,69; 1,51); NS	1,14 (0,89; 1,48); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W większości analiz wykonanych w ramach badania C208, częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych była podobna zarówno w przypadku grup, gdzie porównywano różną częstość podawania telaprewiru (co 8 lub 12 godzin), jak również w przypadku grup gdzie porównano dwa rodzaje interferonów (α -2a oraz α -2b). Również w przypadku analizy połączonych grup z różną częstością dawkowania telaprewiru (co pozwoliło na ocenę bezpieczeństwa schematów leczenia zawierających różne rodzaje interferonu w szerszej populacji) w większości przeprowadzonych porównań nie stwierdzono, by rodzaj interferonu w sposób znamieny wpływał na częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych.

W przypadku porównania grup z różną częstością podawania telaprewiru (8h vs 12h) w obrębie schematu leczenia uwzględniającego interferon α -2a, odnotowano znamienne większe ryzyko wystąpienia ogólnie zakażeń oraz zarażeń, które było ponad trzykrotnie większe w grupie otrzymującej telaprewir co 8 godzin, RR = 3,20 (95% CI: 1,37; 7,84); wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 4 (95% CI: 3; 12), co oznacza, że lecząc 4 chorych schematem, gdzie telaprewir podawano co 8 godzin, zamiast schematem, gdzie lek ten administrowano co 12 godzin, unikniemy dodatkowego przypadku wystąpienia zakażeń lub zarażeń. Z kolei rozpatrując to samo porównanie (telaprewir co 8 lub 12 godzin) w obrębie schematu zawierającego interferon α -2b, odnotowano znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia czterech działań niepożądanych: nudności, wymiotów, zaburzeń metabolicznych oraz zmniejszonego apetytu, w grupie chorych otrzymujących telaprewir co 8 godzin. Obliczone ryzyko względne wystąpienia tych działań niepożądanych (podawanie telaprewiru co 8h vs 12h) wyniosło odpowiednio 0,57 (95% CI: 0,34; 0,92), NNT = 4 (95% CI: 3; 27); 0,36 (95% CI: 0,14; 0,86), NNT = 5 (95% CI: 3; 31); 0,40 (95% CI: 0,21; 0,74), NNT = 4 (95% CI: 2; 9) oraz 0,37 (95% CI: 0,16; 0,82), NNT = 5 (95% CI: 3; 20).

Kolejne znamienne rezultaty przyniosło porównanie interferonu α -2a oraz α -2b w ramach schematu leczenia, gdzie telaprewir podawano co 12 godzin. W tym układzie zarówno ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych, jak również zaburzeń układu nerwowego było znamienne mniejsze w przypadku zastosowania interferonu α -2a: RR = 0,46 (95% CI: 0,25; 0,83), NNT = 4 (95% CI: 3; 14) oraz RR = 0,61 (95% CI: 0,40; 0,88), NNT = 4 (95% CI: 3; 14), odpowiednio dla obu tych działań niepożądanych. Ryzyko wystąpienia zaburzeń układu nerwowego było również znamienne mniejsze w grupie otrzymującej interferon α -2a w przypadku oceny obu rodzajów interferonów wykonanej w połączonej populacji chorych z różną częstością podawania telaprewiru, RR = 0,69 (95% CI: 0,52; 0,90), NNT = 5 (95% CI: 3; 16), ale nie odnotowano znamienych wyników dla ryzyka wystąpienia zaburzeń metabolicznych. Ponadto analiza w połączonych grupach wykazała znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia zaburzeń ogólnoustrojowych oraz reakcji w miejscu podania leku w grupie otrzymującej

interferon α -2a, RR = 0,892 (95% CI: 0,784; 0,996), NNT = 10 (95% CI: 5; 299), choć wynik znajdował się na granicy istotności statystycznej.

Autorzy próby C208 zaznaczyli, że w trakcie trwania badania nie odnotowano działań niepożądanych zagrażających życiu, nie odnotowano również żadnego zgonu. Poważne działania niepożądane odnotowano ogólnie u 20 chorych (12,4%), z czego najczęstszymi były niedokrwistość (3,1%, 5/161) oraz wysypka (2,5%, 4/161). Wysypka w ciężkim stopniu (stopień 3.) wystąpiła u 6 chorych (3,7%). Mediana czasu do pojawienia się wysypki wynosiła od 8 do 34 dni.

W badaniu C208 przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych odnotowano u 8,1% chorych (13/161), głównie z powodu wysypki (4,3%, 7/161 chorych) lub niedokrwistości (2,5%, 4/161 chorych). Spośród siedmiu chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie z powodu wysypki, wszyscy przedwcześnie zakończyli terapię telaprewirem, z czego u 5 wycofano wszystkie leki, a u 2 kontynuowano peg-interferon/rybawirynę, które następnie również zostały wycofane. Wśród wspomnianych 5 chorych przedwczesne zakończenie leczenia wystąpiło w okresie do 8. tygodnia leczenia, jeden z nich uzyskał następnie SVR. W przypadku pozostałych dwóch chorych, u jednego peg-interferon/rybawiryna zostały wycofane 2 tygodnie po zaprzestaniu leczenia telaprewirem (po 10 tygodniach), chory ten uzyskał SVR, natomiast drugi ukończył 24 tygodnie terapii, lecz nie uzyskał SVR. Częstość przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych wyniosła 5,0% (8/161 chorych).

Zmiany parametrów laboratoryjnych były zgodne z tymi wcześniej zgłaszanymi dla terapii interferon/rybawiryna. Obserwowano średnie zmniejszenie stężenia hemoglobiny we wszystkich grupach do 8. tygodnia leczenia, po którym następowało jego niewielkie zwiększenie po 12. tygodniu. Ciężka niedokrwistość (stopień 3.) wystąpiła u 19 (11,8%) chorych, natomiast erytropoetynę przepisano 40 chorym (25%).

2.6.6 Opis metodyki włączonych badań – badania bez randomizacji

Badanie *Lawitz 2008* było prospektywnym badaniem otwartym, typu *pretest/posttest* bez grupy kontrolnej. Głównym celem próby była ocena bezpieczeństwa 28-dniowego stosowania telaprewiru w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną. Ponadto analizowano także przeciwwirusowe efekty powyższej terapii oraz zmiany sekwencji HCV NS3.

Badanie zostało przeprowadzone w 2 ośrodkach – w USA i Puerto Rico.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowy opis metodyki badania *Lawitz 2008*.

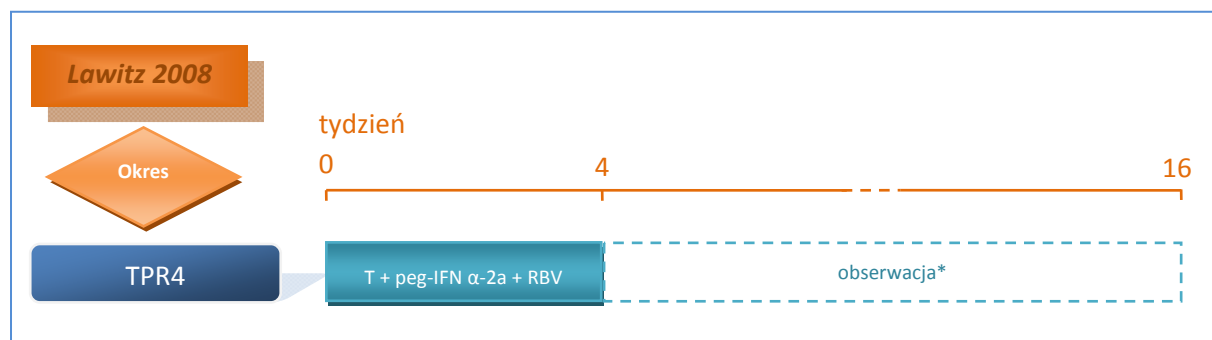
Tabela 157. Charakterystyka metodyki badania bez randomizacji włączonego do oceny efektywności klinicznej telaprewiru, populacja chorych wcześniej nieleczonych; badanie *Lawitz 2008*.

Badanie	RCT	Zaślepienie	Okres obserwacji	Grupa kontrolna	Ocena wiarygodności	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Lawitz 2008</i>	Nie	Brak	28 dni leczenia + 12 tygodnie obserwacji	Brak	nd.	IVC	2	Vertex Pharmaceuticals Inc.

W próbie *Lawitz 2008* nie zastosowano procesu randomizacji, ponieważ badanie było prowadzone bez grupy kontrolnej. Terapia trwała 28 dni, po niej następował 12-tygodniowy okres obserwacji.

Na poniższym wykresie przedstawiono schemat interwencji badania *Lawitz 2008*.

Wykres 63. Schemat podawania interwencji; badanie *Lawitz 2008*.



* w czasie okresu obserwacji pacjenci otrzymywali peg-IFN α-2a i rybawirynę, które po zakończeniu badania mogli stosować jeszcze przez 32 tygodnie w celu dokończenia pełnego cyklu leczenia;
T telaprewir; RBV rybawiryna.

Wszyscy pacjenci (N = 12) ukończyli pełny 4-tygodniowy cykl leczenia w postaci skojarzenia telaprewiru z peg-IFN α-2a i rybawiryną oraz 12-tygodniowy okres obserwacji.

Do analizy włączono dane od wszystkich 12 chorych uczestniczących w badaniu.

Badanie było sponsorowane przez Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

2.6.7 Charakterystyka włączonej populacji – badania bez randomizacji

Do badania *Lawitz 2008* włączano chorych między 18. a 65. rokiem życia z przewlekłym zakażeniem HCV genotyp 1 i wykrywalnym RNA HCV. Pacjenci musieli charakteryzować się dobrym stanem zdrowia, ocenianym na podstawie historii choroby oraz podczas badania fizykalnego, a także wyrazić zgodę na stosowanie dwóch metod antykoncepcji.

Kryterium wykluczenia z omawianej próby stanowiła jakkolwiek wcześniejsza terapia WZW C lub przeciwwskazania do stosowania peg-IFN α -2a lub rybawiryny. Ponadto do badania nie włączano pacjentów z niewyrównaną chorobą wątroby lub jakąkolwiek inną istotną chorobą wątroby oraz chorych zakażonych wirusem HIV i HBV. Pacjenci, u których stwierdzono nadużywanie alkoholu w czasie ostatnich 12 miesięcy lub stwierdzono obecność narkotyków w moczu również nie byli włączani do badania.

W poniższej tabeli zamieszczono charakterystyki wyjściowe chorych włączonych do badania *Lawitz 2008*.

Tabela 158. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania bez randomizacji oceniającego efektywność kliniczną telaprewiru; populacja chorych wcześniej nieleczonych; badanie Lawitz 2008.

Bada- nie	Grupa	Liczba chorych (N)	Średnia wiek (zakres) w latach	Średnia BMI (zakres) [kg/m ²]	Liczba mężczyzn, n (%)	Średnia log ₁₀ stężenia RNA HCV [IU/mol]	Podtyp HCV genotyp 1, n (%)*
<i>Lawitz 2008</i>	TPR4	12	41,8* (21-57)	29,5* (22,9-37,4)	6 (50%*)	6,45*	1a: 8 (66,7%)* 1b: 4 (33,3%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Lawitz 2008* uczestniczyło 12 chorych o średnim wieku wynoszącym 41,8 lat i BMI 29,5 kg/m². Rozkład płci wynosił 1:1. Średnia z logarytmu dziesiętnego stężenia RNA HCV wynosiła 6,45 IU/mol. U większości pacjentów stwierdzono genotyp 1a wirusa HCV (66,6%), z kolei genotyp 1b występował u 33,3% chorych.

2.6.8 Opis ocenianej interwencji – badania bez randomizacji

W próbie *Lawitz 2008* interwencją był telaprewir podawany w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną. Leki podawano chorym przez 28 dni – początkowa dawka telaprewiru wynosiła 1250 mg (podawana w celu szybszego osiągnięcia stężenia terapeutycznego), następnie lek podawano w dawce 750 mg co 8 godzin; peg-IFN α -2a w postaci podskórnych iniekcji w dawce 180 μ g raz w tygodniu oraz rybawirynę dawce 1000 lub 1200 mg na dzień (w zależności od masy ciała, odpowiednio < 75 kg i \geq 75 kg).

Szczegóły dotyczące schematu leczenia w analizowanym badaniu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 159. Szczegółowy opis interwencji w badaniu obserwacyjnym włączonym do analizy efektywności klinicznej telaprewiru; populacja chorych wcześniej nieleczonych; badanie Lawitz 2008.

Badanie	Liczba grup	Interwencja
		TPR4:
		telaprewir 750 mg co 8 godzin + peg-IFN α -2a 180 μ g 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche Pharmaceuticals) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche Pharmaceuticals) [4 tygodnie]
		↓
Lawitz 2008	1	peg-IFN α -2a 180 μ g 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche Pharmaceuticals) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche Pharmaceuticals) [12 tygodni – okres obserwacji]
		↓
		peg-IFN α -2a 180 μ g 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche Pharmaceuticals) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Roche Pharmaceuticals) [32 tygodni – uzupełnienie pełnego cyklu leczenia]

* w zależności od masy ciała, odpowiednio < 75 kg i \geq 75 kg.

Po 4 tygodniach fazy terapii trójlekowej, chorym zaproponowano 44-tygodniową terapię peg-IFN α -2a i rybawiryną (12 pierwszych tygodni w ramach okresu obserwacji badania z wizytami kontrolnymi oraz 32 tygodnie poza właściwym badaniem) jako uzupełnienie pełnego cyklu leczenia. Ośmioro (66,7%) pacjentów ukończyło pełny cykl leczenia w postaci 48 tygodni – czterech chorych przedwcześnie zakończyło uzupełniający cykl terapii: jeden został utracony z obserwacji (20. tydzień leczenia), jeden przerwał terapię z powodu działań niepożądanych (22. tydzień), a 2 zakończyło leczenie z powodu przełomu wirusologicznego (24. tydzień). Średni czas leczenia (łącznie z terapią standardową poza właściwym badaniem) wyniósł 39,5 tygodnia.

2.6.9 Skuteczność kliniczna – badania bez randomizacji

Analizę skuteczności telaprewiru stosowanego u chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni w kierunku WZW C (I linia leczenia) przedstawiono także w badaniu opisowym *Lawitz 2008*. Próba była prospektywnym badaniem otwartym, typu *pretest/posttest* bez grupy kontrolnej. Głównym celem badania była ocena bezpieczeństwa 28-dniowego stosowania terapii trójlekowej w postaci telaprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną. Ponadto przedstawiono również analizę przeciwwirusowego efektu powyższej terapii oraz zmiany sekwencji HCV NS3.

Pomiar stężenia RNA HCV dokonywany był w 8., 15., 22. i 28. dniu stosowania terapii trójlekowej oraz 2 i 12 tygodni po zakończeniu dawkowania telaprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i rybawiryną.

Zarówno badacze, jak i pacjenci byli zaślepieni względem wyników pomiaru podczas okresu dawkowania leków w badaniu.

2.6.9.1 Stężenie RNA HCV

W badaniu *Lawitz 2008* zaobserwowano, że w ciągu 28 dni leczenia telaprewirem w skojarzeniu z peg-interferonem i rybawiryną redukcję stężenia RNA HCV o co najmniej 4 log₁₀ (10000-krotnie) wykazali wszyscy chorzy, a o co najmniej 5 log₁₀ 10 pacjentów (83%). W czasie dawkowania terapii trójlekowej, u żadnego z chorych nie stwierdzono przełomu choroby. Niewykrywalny poziom stężenia RNA HCV (< 10 IU/ml) u 2 pacjentów odnotowano w ciągu 8 dni od momentu rozpoczęcia leczenia. RVR natomiast (niewykrywalne stężenie RNA HCV 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia) stwierdzono u wszystkich chorych. Biorąc pod uwagę okres leczenia terapią trójlekową oraz okres obserwacji z dodatkowym leczeniem peg-IFN α-2a i rybawiryną trwałą odpowiedź na leczenie osiągnęło 8 pacjentów (67%; włączając pacjenta, który ukończył leczenie po 22 tygodniach z powodu występującego u niego zmęczenia). W przypadku dwóch chorych podczas okresu obserwacji stwierdzono przełom choroby, który doprowadził do zakończenia leczenia peg-IFN α-2a i rybawiryną.

2.6.10 Bezpieczeństwo – badania bez randomizacji

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania telaprewiru u pacjentów zakażonych HCV-1, którzy nie byli leczeni z tego powodu włączono jedno badanie opisowe typu pretest/posttest: *Lawitz 2008*. Głównym celem odnalezionej próby była ocena bezpieczeństwa stosowania 4-tygodniowego leczenia telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α-2a i rybawiryną. W celu ukończenia pełnego cyklu standardowej terapii zakażenia HCV pacjentom proponowano kontynuowanie leczenia bez telaprewiru przez dodatkowe 44 tygodnie.

W badaniu oceniano liczbę i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano działania niepożądane. Poszczególne działania oceniano według stopnia nasilenia, jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie. Dodatkowo analizowano również zmiany parametrów laboratoryjnych.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzano w równych odstępach czasu w trakcie trójlekowej terapii, jak również w 2. tygodniu okresu obserwacji – podczas dodatkowego leczenia peg-IFN α-2a i rybawiryną. Pacjentów poddawano badaniom fizykalnym, jak również przeprowadzono testy laboratoryjne oraz elektrokardiogram.

2.6.10.1 Poszczególne działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące poszczególnych działań niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej dwóch pacjentów otrzymujących leczenie w próbie *Lawitz 2008*.

Tabela 160. Liczba i odsetek pacjentów z poszczególnymi działaniami niepożądanymi; badanie Lawitz 2008.

Działanie niepożądane [^]	Ogółem n/N (%)	Stopień nasilenia		
		łagodny n/N (%)	umiarkowany n/N (%)	ciężki n/N (%)
≥ 1 AE	12/12 (100%)	5/12 (42%)	6/12 (50%)	1/12 (8%)
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania leku:	9/12 (75%)	5/12 (42%)	4/12 (33%)	-
choroby grypopodobne	7/12 (42%)	5/12 (42%)	2/12 (17%)	-
zmęczenie	6/12 (50%)	4/12 (33%)	2/12 (17%)	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:	8/12 (67%)	5/12 (42%)	3/12 (25%)	-
nudności	5/12 (42%)	4/12 (33%)	1/12 (8%)	-
zaparcia	2/12 (17%)	-	2/12 (17%)	-
biegunka	2/12 (17%)	2/12 (17%)	-	-
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania:	3/12 (25%)	3/12 (25%)	-	-
anoreksja	2/12 (17%)	2/12 (17%)	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	7/12 (58%)	5/12 (42%)	2/12 (17%)	-
świąd	3/12 (58%)	3/12 (25%)	-	-
swędząca wysypka	2/12 (7%)	-	2/12 (7%)	-
wysypka rumieniowata	2/12 (7%)	2/12 (7%)	-	-
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego:	4/12 (33%)	4/12 (33%)	-	-
niedokrwistość	4/12 (33%)	4/12 (33%)	-	-
Zaburzenia psychiatryczne:	5/12 (42%)	5 (42%)	-	-
depresja	3/12 (25%)	3/12 (25%)	-	-
bezsennaść	2/12 (17%)	2/12 (17%)	-	-
Mediana (zakres) zmian wartości parametrów hematologicznych w stosunku do wartości początkowej				
Stężenie ALT			-18 IU/ml	
Stężenie AST			-17 IU/ml	
Stężenie hemoglobiny			-2,8 (-6,2 do -0,8) g/dl	
Liczba neutrofilów			-2,39 (-3,94 do -0,17) × 10 ⁹ /l	
Liczba płytek krwi			-86 (-125 do 21) × 10 ⁹ /l	
Liczba leukocytów			-3,75 (-6,45 do -1,26) × 10 ⁹ /l	

^ działania niepożądane występujące u ≥ 2 pacjentów.

Działania niepożądane zaobserwowano u każdego pacjenta poddanego leczeniu w próbie *Lawitz 2008*. Nie odnotowano natomiast żadnych poważnych działań niepożądanych lub przypadków wcześniejszego zakończenia leczenia (jeden chory z powodu zmęczenia przerwał dodatkowe leczenie w 22. tygodniu). Najczęściej obserwowano choroby grypopodobne, zmęczenie, ból głowy, nudności, niedokrwistość, depresję i świąd. Odnotowano jedno działanie niepożądane ocenione jako ciężkie – ból głowy. Większość odnotowanych działań niepożądanych miało łagodny przebieg. U sześciu chorych odnotowano umiarkowane działania niepożądane (choroba grypopodobna, zmęczenie, swędząca wysypka, zaparcia, ból brzucha, ostre zapalenie ucha środkowego, alergia sezonowa).

Odnotowano jeden przypadek klinicznie istotnej niedokrwistości, którą kontrolowano za pomocą redukcji dawki rybawiryny z 1000 mg/dzień do 600 mg/dzień (w badaniu nie zastosowano ponadto innych modyfikacji dawek leków). Z kolei dwóch chorych z wysypką rumieniową wyleczono za pomocą miejscowo działających steroidów lub tak samo działającego klotrimazolu. Pozostałych dwóch pacjentów z umiarkowaną swędzącą wysypką w pierwszej linii leczenia podawano doustnie kortykosteroidy (w dawce fizjologicznej lub zmniejszonej), jak również stosowano miejscowo działające kortykosteroidy. Wysypka u tych pacjentów miała postać plamisto-grudkową i pojawiała się w dyskretnych okolicach ramion, klatki piersiowej oraz szyj. Autorzy badania podali ponadto informację, że występowała bez gorączki, łuszczenia, nie angażowała błon śluzowych oraz w jednym przypadku utrzymywała się od 4. do 26. dnia leczenia. Ponadto, u jednego chorego rozwinęła się w świąd o łagodnym stopniu nasilenia, który stwierdzono u dodatkowo jednego pacjenta (w jednym przypadku świąd ustąpił samoistnie po 2, a w drugim przypadku po 3 dniach).

W trakcie badania odnotowano zmniejszenie stężenia i liczby wszystkich ocenianych parametrów hematologicznych. Mediana spadku stężenia hemoglobiny po 28 dniach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej wyniosła -2,8 (zakres: -6,2 do -0,8) g/dl, z kolei w przypadku całkowitej liczby neutrofilii i płytek krwi mediana redukcji wyniosła odpowiednio -2,39 (zakres: -3,94 do -0,17) $\times 10^9/l$ oraz -86 (zakres: -125 do 21) $\times 10^9/l$. Również całkowita liczba leukocytów zmniejszyła się w analizowanym okresie – mediana spadku ich liczebności wyniosła -3,75 (zakres: -6,45 do -1,26) $\times 10^9/l$. U czterech chorych stwierdzono klinicznie istotny spadek stężenia hemoglobiny, który skutkowało wystąpieniem niedokrwistości. Ponadto, w badaniu odnotowano również jeden przypadek neutropenii o łagodnym stopniu nasilenia.

W przypadku stężenia ALT i AST w surowicy również odnotowano zmniejszenie stężenia tych parametrów – mediany zmian w stosunku do wartości wyjściowych wyniosły odpowiednio -18 IU/ml i -17 IU/ml. U siedmiu chorych, u których na początku badania wartości ALT i AST przekraczały górną gra-

nicę normy, uległy normalizacji do 28. dnia leczenia. Pięciu chorych miało prawidłowe wartości parametru ALT zarówno na początku, jak i końcu leczenia (do 28. dnia) – u czterech pacjentów stężenie ALT obniżyło się o 6-19 IU/ml, a u jednego pozostało bez zmian (- 2 IU/ml). Czterech chorych miało wyjściowo prawidłowy poziom AST – w trakcie leczenia redukcję AST odnotowano u dwóch z nich (od -6 do -15 IU/ml). Jeden pacjent miał wysoki poziom AST na początku oraz w 28. dniu leczenia.

Autorzy podali informację, że w trakcie dodatkowego leczenia obserwowano działania niepożądane typowe dla profilu bezpieczeństwa peg-IFN i rybawiryny.

2.6.11 Opis metodyki włączonych badań – populacja mieszana

Obie próby bez randomizacji *Chayama 2011* i *Suzuki 2011*, oceniające skuteczności i bezpieczeństwo telaprewiru w populacji chorych przewlekle zarażonych wirusem HCV, zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych (populacja mieszana), były obserwacyjnymi próbami otwartymi, typu *pre-test/posttest*, bez grupy kontrolnej – próba *Chayama 2011* miała charakter prospektywny, z kolei badanie *Suzuki 2011* retrospektywny. Celem badania *Chayama 2011* była identyfikacja czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie telaprewirem w połączeniu z peg-IFN α i rybawiryną oraz ocena wpływu tej terapii na stężenie hemoglobiny (*Chayama 2011*), natomiast w próbie *Suzuki 2011* badano zależność między polimorfizmem genu trifosfatazy inozynowej (*ITPA*, z ang. *inosine triphosphatase*), a spadkiem stężenia hemoglobiny w czasie terapii trójlekowej telaprewirem, peg-IFN α i rybawiryną.

W obu badaniach punktem końcowym odzwierciedlającym skuteczność analizowanej terapii była ocena stężenia RNA HCV polegająca na ustaleniu odsetka pacjentów, u których wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR, z ang. *sustained virologic response*) po 24 tygodniach od zakończenia terapii.

W próbie *Chayama 2011* uwzględniono chorych z 3 ośrodków badawczych, w których przeprowadzono badanie III fazy dotyczące stosowania telaprewiru w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną. W próbie *Suzuki 2011* nie podano informacji na temat liczby ośrodków uczestniczących.

W obu badaniach okres leczenia wynosił 24 tygodnie, po tym czasie chorzy byli obserwowani przez kolejne 24 tygodnie.

Charakterystykę analizowanych badań klinicznych przedstawiono w tabeli umieszczonej poniżej.

Tabela 161. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności klinicznej telaprewiru; populacja mieszana; badania *Chayama 2011* i *Suzuki 2011*.

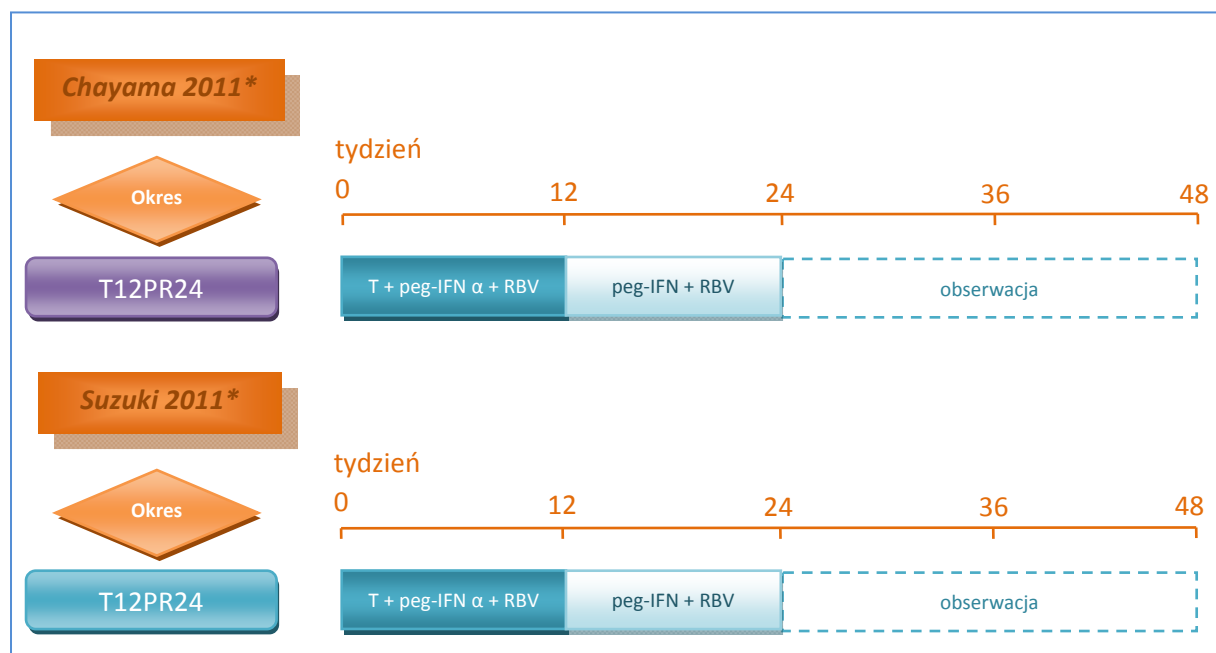
Badanie	Rodzaj badania (faza)	RCT	Zaślepienie	Okres obserwacji	Grupa kontrolna	Punktacja Jadad	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Chayama 2011</i>	III fazy	Nie	Brak	24 tygodnie leczenia + 24 tygodnie obserwacji	Brak	nd.	IVA	3 (Japonia)	Grant Ministerstwa Zdrowia Japonii
<i>Suzuki 2011</i>	bd.	Nie	Brak	24 tygodnie leczenia + 24 tygodnie obserwacji	Brak	nd.	VIA	bd.	Grant Ministerstwa Zdrowia Japonii

W żadnym z analizowanych badań nie wyróżniono grupy kontrolnej.

Zastosowany schemat terapii w obu badaniach polegał na podawaniu chorym 12-tygodniowej terapii trójlekowej (telaprewir w dawce 750 mg, peg-IFN α -2b i rybawiryna), po której następował 12-tygodniowy okres leczenia peg-IFN α -2b i rybawiryną (T12PR24).

Na poniższym wykresie zaprezentowano schematy podawania interwencji w poszczególnych grupach analizowanych badań.

Wykres 64. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych prób klinicznych; badania Chayama 2011 i Suzuki 2011.



* we wszystkich badaniach stosowano peg-IFN α -2b;
T telaprewir.

W żadnym z badań nie przedstawiono informacji na temat przepływu chorych.

Oba analizowane badania sponsorowane były przez Grant Ministerstwa Zdrowia Japonii.

1.1.1 Charakterystyka włączonej populacji – populacja mieszana

W obu badaniach, *Suzuki 2011* i *Chayama 2011*, kryterium włączenia stanowiło przewlekłe zapalenie wątroby typu C, wywołane przez genotyp 1 (w pierwszej próbie podano, że genotyp wirusa musiał być potwierdzony za pomocą sekwencjonowania regionu NS5B, z kolei w drugiej, że stężenie wirusa musiało być wykrywalne w czasie dłuższym niż 6 miesięcy). Do badania *Suzuki 2011* kwalifikowano chorych rasy mongoloidalnej. W obu badaniach włączano chorych w wieku od 20 do 65 lat, o masie ciała od 40 kg do 120 kg. Ponadto chorzy musieli wykazywać stężenie RNA HCV $\geq 5 \log_{10}$ IU/ml określone za pomocą testu HCV COBAS TaqMan.

Kryteria wykluczenia obejmowały: marskość wątroby (w tym niewyrównana), choroba Wilsona (*Chayama 2011*), przewlekła choroba wątroby inna niż WZW C (*Suzuki 2011*), inne schorzenia wątroby (autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, hemochromatoza), rak wątrobowokomórkowy (również w wywiadzie) oraz niewydolność nerek (w badaniu *Suzuki 2011* określono ją jako przewlekłą). Innymi czynnikami uniemożliwiającymi chorym udział w badaniach były nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych: liczba neutrofilów ≤ 1500 na mm^3 , liczba płytek krwi $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$ oraz stężenie hemoglobiny ≤ 12 g/dl. Powodem wykluczenia był również stwierdzenie klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min, a także obecność markera zapalenia wątroby typu B (HBsAg) w surowicy krwi, a w badaniu *Chayama 2011* dodatkowo przeciwciał przeciwko antygenom wirusa HIV.

W tabeli poniżej zestawiono charakterystyki wyjściowe chorych włączonych do badań *Chayama 2011* i *Suzuki 2011*.

Tabela 162. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań oceniających efektywność kliniczną telaprewiru; populacja mieszana; badania *Chayama 2011* i *Suzuki 2011*.

Badanie	Liczba chorych (ITT)	Mediana wieku (zakres) w latach	Mediana BMI (zakres) [kg/m^2]	Liczba mężczyzn, n (%)	Mediana \log_{10} stężenia RNA HCV (zakres) [IU/ml]	Odpowiedź wirusologiczna na wcześniejszą terapię	Podtyp HCV-1, n (%)
<i>Chayama 2011</i>	94	57 (23-65)	bd.	52 (55%*)	bd.	Wcześniej nieleczeni: 25 (27%*) Nawrót wiremii**: 44 (47%*) Bez odpowiedzi***: 25 (27%*)	1b: 93 (99%*) Inny: 1 (1%*)
<i>Suzuki 2011</i>	61	56 (23-65)	22,6 (17,6-32,4)	34 (56%*)	6,7 (5,1-7,6)	Wcześniej nieleczeni: 17 (28%*) Nawrót wiremii^: 29 (47%) Brak odpowiedzi^: 15 (25%)	1a: 1 (2%*) 1b: 60 (98%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** chorych z nawrotem wiremii definiowano jako pacjentów z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV podczas wcześniejszego leczenia, ale wykrywalnym po jego zakończeniu;

*** chorych bez odpowiedzi definiowano jako pacjentów z zawsze wykrywalną wiremią w czasie wcześniejszego leczenia;

^ na podstawie angielskich nazw podgrup przyjęto, że w badaniu wyróżniono chorych z brakiem odpowiedzi (z ang. *null responders*) i nawrotem wiremii (z ang. *relapse*) po wcześniejszej terapii.

Do badania *Chayama 2011* włączono 94 pacjentów, a w próbie *Suzuki 2011* liczebność wynosiła 61. Łącznie próby oceniały 155 pacjentów leczonych telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α -2b i rybawiryną.

Pacjentów uczestniczących w analizowanych badaniach charakteryzował podobny wiek – mediana wieku w poszczególnych badaniach (*Chayama 2011*, *Suzuki 2011*) wynosiła odpowiednio 56 i 57 lat. W obu próbach odsetek mężczyzn był nieco wyższy niż odsetek kobiet i wynosił około 55%.

Mediana \log_{10} stężenia RNA HCV dla populacji analizowanej w badaniu *Suzuki 2011* wynosiła 6,7 IU/ml. W próbie *Chayama 2011* nie przedstawiono takich danych.

W oparciu o analizowane badania można stwierdzić, że około 27-28% analizowanych chorych nie otrzymywało wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego, około 47% pacjentów miało nawrót wirerii podczas wcześniejszej terapii, 27% chorych stanowiło grupę bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, a 25% pacjentów wykazywało brak odpowiedzi.

W obu badaniach dominującym genotypem wirusa HCV był podtyp 1b, stwierdzany u 98-99% badanych chorych. Pozostałe podtypy wirusa stanowiły niewielki odsetek chorych – 1-2%.

2.6.12 Opis ocenianej interwencji – populacja mieszana

W ocenianych badaniach (*Chayama 2011* i *Suzuki 2011*) interwencję stanowił telaprewir podawany chorym w dawce 750 mg (3 razy na dobę co 8 godzin przez 12 tygodni) po posiłku. Lek stosowany był w skojarzeniu z peg-IFN α -2b w dawce 1,5 μ g/kg podawanym podskórnie raz w tygodniu oraz rybawiryną 200-600 mg podawaną po śniadaniu i obiedzie, w dawce dziennej 600-1000 mg (w zależności od masy ciała odpowiednio w dawce dziennej 600 mg dla chorych o masie ciała \leq 60 kg, 800 mg dla pacjentów o masie ciała w zakresie 60-80 kg i 1000 mg dla chorych o masie ciała $>$ 80 kg). Po ukończeniu 12-tygodniowego okresu terapii trójlekowej, chorym przez kolejne 12 tygodni podawano peg-IFN α -2b i rybawirynę.

Szczegółowe schematy leczenia w poszczególnych grupach analizowanych badań zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 163. Szczegółowy opis interwencji w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej telaprewiru; populacja mieszana; badania Chayama 2011 i Suzuki 2011.

Badanie	Interwencja
Chayama 2011	T12PR24: telaprewir 750 mg co 8 godzin + peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg 1 \times w tygodniu + rybawiryna 600 lub 800 lub 1000 mg 1 \times dziennie* [12 tygodni]
	↓ peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg 1 \times w tygodniu + rybawiryna 600 lub 800 lub 1000 mg 1 \times dziennie* [12 tygodni]
Suzuki 2011	T12PR24: telaprewir 750 mg co 8 godzin + peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg 1 \times w tygodniu + rybawiryna 600 lub 800 lub 1000 mg 1 \times dziennie* [12 tygodni]
	↓ peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg 1 \times w tygodniu + rybawiryna 600 lub 800 lub 1000 mg 1 \times dziennie* [12 tygodni]

* dawka zależna od masy ciała chorego;

↓ kolejny okres leczenia.

W żadnych z analizowanych badań redukcja dawki telaprewiru nie była dozwolona, a zakończenie leczenia następowało w momencie stwierdzenia ciężkich działań niepożądanych – chorzy, którzy przerywali leczenie telaprewirem mogli kontynuować stosowanie peg-IFN α -2b i rybawiryny. W obu próbach zastosowano podobny schemat modyfikacji podawania peg-IFN α -2b. Dawkowanie tego leku było zmniejszane o połowę, gdy liczba leukocytów obniżyła się $< 1500/\text{mm}^3$, neutrofilów $< 750/\text{mm}^3$ lub płytek krwi $< 8 \times 10^4/\text{mm}^3$. Całkowite zakończenie leczenia peg-IFN α -2b następowało w momencie obniżenia tych wartości odpowiednio poniżej $1000/\text{mm}^3$, $500/\text{mm}^3$ i $5 \times 10^4/\text{mm}^3$. W przypadku rybawiryny określono, że jej dawkowanie zmniejszono o 200 mg u chorych przyjmujących dawkę 600 lub 800 mg dziennie i o 400 mg u pacjentów leczonych dawką 1000 mg dziennie w przypadku stwierdzenia spadku stężenia hemoglobiny poniżej 12 g/dl. Ponadto zredukowano ją o dodatkowe 200 mg dla stężenia hemoglobiny < 10 g/dl. Dawka rybawiryny była również zmniejszana o 200 mg u chorych ze stężeniem hemoglobiny na początku badania poniżej 13 g/dl lub u tych, u których nastąpił spadek tej wartości o 1 g/dl w ciągu 1 tygodnia i wynosił mniej niż 13 g/dl. Dodatkowo w obu badaniach podano, że zmniejszenie stężenia hemoglobiny poniżej 8,5 g/dl powodowało zakończenie lub tymczasowe przerwanie stosowania całej terapii trójlekowej – u chorych, u których w ciągu 2 tygodni po przerwaniu terapii telaprewirem nastąpił wzrost stężenia hemoglobiny do lub ponad tę wartość leczenie wznawiano w postaci peg-IFN α -2b i rybawiryny.

W badaniach zabronione było stosowanie czynników wzrostu (w próbie Chayama 2011 sprecyzowano, że chodzi o erytropoetynę) w celu zwiększenia stężenia hemoglobiny.

W żadnym z badań nie podano danych na temat stosowania się chorych do zaleceń lekarskich (z ang. *compliance*).

2.6.13 Skuteczność kliniczna – populacja mieszana

Skuteczność telaprewiru w populacji mieszanej, obejmującej zarówno chorych bez wcześniejszej terapii, bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, jak również po nawrocie choroby analizowano w dwóch próbach klinicznych bez randomizacji: *Chayama 2011* oraz *Suzuki 2011*.

2.6.13.1 Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)

Dane dotyczące odsetków pacjentów uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR), niezależnie od wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego, przedstawione zostały przez autorów dwóch badań obserwacyjnych: *Suzuki 2011* oraz *Chayama 2011*. Autorzy badania *Suzuki 2011* wyróżnili w analizach dwie grupy pacjentów, w zależności od stwierdzonego polimorfizmu genu kodującego trójfosfatazy inozynowej, natomiast w publikacji *Chayama 2011* autorzy przedstawili wyniki dla podgrup różniących się ze względu na wcześniejsze leczenie i jego rezultat. Szczegółowe dane dotyczące odsetków chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną, pochodzące z cytowanych badań zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 164. Odsetek chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną; badania *Suzuki 2011* oraz *Chayama 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa chorych	Odsetek chorych uzyskujących SVR		
			N	n	%
<i>Suzuki 2011</i>	24 tygodnie leczenia + 24 tygodnie dodatkowej obserwacji	genotyp CC	49	35	71%
		genotyp CA/AA	12	8	67%
		łącznie:	61 [#]	43	71%
<i>Chayama 2011</i>	24 tygodnie leczenia + 24 tygodnie dodatkowej obserwacji	wcześnie nieleczeni:	25	20	80%
		nawrót wirerii:	44	41	93%
		bez odpowiedzi:	25	8	32%
		łącznie:	94	69	73%

[#] w tym n = 17 pacjentów bez wcześniejszego leczenia, n = 29 chorych z nawrotem wirerii oraz n = 15 chorych z brakiem odpowiedzi na wcześniejszą terapię.

W obydwu cytowanych badaniach łączny odsetek pacjentów uzyskujących SVR był podobny i wyniósł 71% w przypadku próby *Suzuki 2011* oraz 73% w badaniu *Chayama 2011*.

Przeprowadzając analizę w podgrupach, autorzy próby klinicznej *Chayama 2011* zaobserwowali wystąpienie trwałej odpowiedzi wirusologicznej u 80% pacjentów bez wcześniejszej terapii (podgrupa *treatment naïve*), u 93% chorych z nawrotem przewlekłego WZW typu C oraz jedynie u 32% chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie.

2.6.13.2 Przełom wirusologiczny

Częstość występowania przełomu wirusologicznego (a więc niewykrywalnego stężenia RNA HCV podczas okresu leczenia, lecz wykrywalnego przed jego zakończeniem; z ang. *breakthrough*) przedstawiona była jedynie przez autorów badania *Chayama 2011*. Szczegółowe wyniki dla poszczególnych podgrup chorych (bez wcześniejszego leczenia, po nawrocie wirerii oraz bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie) zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 165. Odsetek chorych, u których stwierdzono przełom choroby; badanie *Chayama 2011*.

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa chorych	Odsetek chorych z przełomem choroby		
			N	n	%
<i>Chayama 2011</i>	24 tygodnie leczenia + 24 tygodnie dodatkowej obserwacji	wcześniej nieleczeni:	25	0	0,0%*
		nawrót wirerii:	44	1	2,3%*
		bez odpowiedzi:	25	3	12,0%*
		łącznie:	94	4	4,3%*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

łącznie w całej analizowanej grupie 94 pacjentów, przełom choroby zaobserwowano u 4,3% chorych. Większość z nich odnotowano wśród chorych bez odpowiedzi na wcześniej stosowaną terapię. Z kolei w podgrupie pacjentów z nawrotem wirerii przełom stwierdzono tylko u jednego chorego (*Chayama 2011*). W podgrupie chorych wcześniej nieleczonych nie stwierdzono żadnego przypadku przełomu choroby.

2.6.13.3 Nawrót wirerii

Podobnie jak w przypadku przełomu wirusologicznego, odsetki chorych z nawrotem wirerii (nazywanym w próbie również przejściową odpowiedzią; z ang. *transient response*) po zastosowanej potrójną terapię przeciwko WZW typu C przedstawiono wyłącznie w badaniu *Chayama 2011*. Szczegółowe dane dotyczące tego punktu końcowego prezentuje poniższa tabela.

Tabela 166. Odsetek chorych, u których stwierdzono nawrót wiremii; badanie Chayama 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa chorych	Odsetek chorych z nawrotem wiremii		
			N	n	%
Chayama 2011	24 tygodnie leczenia + 24 tygodnie dodatkowej obserwacji	wcześniej nieleczeni:	25	5	20,0%*
		nawrót wiremii:	44	2	4,5%*
		bez odpowiedzi:	25	12	48,0%*
		łącznie:	94	19	20,2%*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Autorzy publikacji *Chayama 2011* analizując wszystkich chorych łącznie stwierdzili, że przejściowa odpowiedź wystąpiła u 20,2% pacjentów. W podgrupie chorych, u których terapia trójlekowa zastosowana została jako pierwsza linia leczenia, przejściowa odpowiedź wystąpiła u podobnego odsetka chorych (20,0%). Dużo mniejszą skuteczność odnotowano w podgrupie pacjentów z nawrotem wiremii, przejściowa odpowiedź odnotowana została jedynie u 4,5% pacjentów z tej podgrupy. Odmiennie wyniki dała analiza w podgrupie osób nie uzyskujących odpowiedzi na wcześniejszą terapię – zastosowanie telaprewiru z interferonem oraz rybawiryną w tej podgrupie umożliwiło uzyskanie przejściowej odpowiedzi u 48% chorych.

2.6.13.4 Odsetek chorych bez odpowiedzi na leczenie

Odsetek chorych bez odpowiedzi na leczenie (z ang. *non-response*) był punktem końcowym ocenianym jedynie w badaniu *Chayama 2011*. Szczegółowe dane na ten temat zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 167. Odsetek chorych bez odpowiedzi na leczenie; badanie Chayama 2011.

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa chorych	Odsetek chorych bez odpowiedzi		
			N	n	%
Chayama 2011	24 tygodnie leczenia + 24 tygodnie dodatkowej obserwacji	wcześniej nieleczeni:	25	0	0,0%*
		nawrót wiremii:	44	0	0,0%*
		bez odpowiedzi:	25	2	8,0%*
		łącznie:	94	2	2,1%*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Jedynymi chorymi bez odpowiedzi na terapię trójlekową w badaniu *Chayama 2011* byli pacjenci z podgrupy bez odpowiedzi również na wcześniejsze leczenie (8% chorych).

2.6.14 Bezpieczeństwo – populacja mieszana

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa stosowania telaprewiru w mieszanej populacji chorych (zarówno leczonych wcześniej, jak i nieleczonych z powodu zakażenia HCV-1) przeprowadzono na podstawie dwóch badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej: *Suzuki 2011* oraz *Chayama 2011*.

Autorzy publikacji *Suzuki 2011* dokonali analizy częstości występowania niedokrwistości podczas leczenia skojarzonego standardową terapią i telaprewirem (inhibitor proteazy) w obrębie podgrup wyróżnionych na podstawie polimorfizmu pojedynczego nukleotydu w lokalizacji rs1127354 (SNP, z ang. *single nucleotide polymorphism*) genu kodującego trifosfatazę inozyny (ITPA, z ang. *inosine triphosphatase*) zlokalizowanego na chromosomie 20. Wśród pacjentów z genotypem CC zaobserwowano większą skłonność do rozwoju niedokrwistości w trakcie terapii standardowej (peg-IFN i rybawiryne) niż wśród osób z genotypem CA/AA. Z kolei obserwowana redukcja stężenia hemoglobiny była większa u pacjentów z genotypem AA niż AC/CC (w miejscu rs7270101).

2.6.14.1 Parametry laboratoryjne

W badaniu *Suzuki 2011* spadek stężenia hemoglobiny oraz liczby płytek krwi, leukocytów i neutrofilów kontrolowano odpowiednio za pomocą redukcji dawki rybawiryne oraz peg-IFN α -2b.

2.6.14.1.1 Stężenie hemoglobiny

W 4. tygodniu stosowania terapii trójlekowej w badaniu *Suzuki 2011* stężenie hemoglobiny zmniejszyło się do poziomu < 11 g/dl u 27 z 61 chorych (44%). Z kolei u 13 pacjentów (21%) poziom hemoglobiny obniżył się $< 8,5$ g/dl.

Spadek stężenia hemoglobiny w 2. i 4. tygodniu leczenia w badaniu *Suzuki 2011* był istotnie większy w podgrupie chorych o genotypie CC niż CA/AA. Stężenie hemoglobiny w 2. tygodniu obniżyło się odpowiednio o $-1,63$ (SD: 0,92) i $-0,48$ (SD: 0,75) g/dl, natomiast po 4. tygodniu leczenia redukcja wyniosła odpowiednio $-3,5$ (SD: 1,1) i $-2,2$ (SD: 0,96) g/dl ($p = 0,001$ dla porównań w obu punktach czasowych). Największą redukcję stężenia hemoglobiny odnotowano między 8. a 12. tygodniem. Obniżone stężenie hemoglobiny utrzymywało się przez cały okres leczenia – w 20. i 24. tygodniu zmiana była istotnie większa w podgrupie CC w porównaniu do podgrupy CA/AA, odpowiednio $-3,0$ (SD: 1,2) vs $-2,4$ (SD: 0,88) g/dl, $p = 0,048$ po 20 tygodniach i $-2,9$ (SD: 1,1) vs $-2,0$ (SD: 0,85) g/dl, $p = 0,013$ po 24 tygodniach.

Autorzy badania *Chayama 2011* przedstawili jedynie informację, że u wszystkich pacjentów stosujących leczenie przeciwwirusowe stwierdzono obniżenie stężenia hemoglobiny.

2.6.14.2 Modyfikacja dawek leków

W badaniu *Suzuki 2011* podano informację na temat modyfikacji dawek stosowanych leków w celu kontroli zmian poszczególnych parametrów hematologicznych. W przypadku spadku stężenia hemoglobiny < 12 g/dl, dawkę rybawiryny zmniejszano o 200 mg lub o 400 mg odpowiednio u pacjentów otrzymujących wyjściowo 600 lub 800 mg lub 1000 mg tego leku oraz o kolejne 200 mg, gdy stężenie spadało < 10 g/dl. Dodatkowo dawkę rybawiryny redukowano o 200 mg u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny < 13 g/dl, jak również w przypadku redukcji jej stężenia o 1 g/dl (do < 13 g/dl) w 1. tygodniu leczenia. Natomiast dawkę peg-IFN α -2b zmniejszano o połowę, gdy liczba leukocytów spadała $< 1500/\text{mm}^3$, neutrofilów $< 750/\text{mm}^3$ lub płytek krwi $< 80 \times 10^3/\text{mm}^3$. Przerwywano podawanie leku kiedy liczba wspomnianych parametrów hematologicznych spadała odpowiednio $< 1000/\text{mm}^3$, $< 500/\text{mm}^3$ lub $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$. Terapię trójlekową wycofywano lub przerywano okresowo, gdy stężenie hemoglobiny spadało $< 8,5$ g/dl (leczenie peg-IFN α -2b i rybawiryną wznawiano po 2 tygodniach, gdy stężenie wzrastało $\geq 8,5$ g/dl). Redukcja dawki telaprewiru nie była dozwolona, w badaniu *Suzuki 2011* jedynie podano, że lek wycofywano w sytuacji wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (terapia peg-IFN i rybawiryną była kontynuowana).

Z powodu spadku stężenia hemoglobiny < 12 g/dl podczas stosowania trójlekowej terapii, u wszystkich pacjentów ($n = 61$) dawkę rybawiryny zredukowano o ≥ 200 mg. Redukcja dawki leku konieczna była wcześniej w podgrupie chorych z genotypem CC w porównaniu do podgrupy z genotypem CA/AA, następowała odpowiednio po upływie 2,6 (SD: 1,3) i 4,8 (SD: 3,1) tygodnia po rozpoczęciu leczenia, $p = 0,010$. Z tego względu w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia telaprewirem, dawka rybawiryny była mniejsza w podgrupie CC niż w podgrupie CA/AA – podawane dawki stanowiły odpowiednio 52% (SD: 14) i 65% (SD: 21) zaplanowanej dawki, $p = 0,039$. Natomiast podczas kolejnych 12. tygodni leczenia (bez telaprewiru) dawka tego leku była niewiele większa w podgrupie CC w porównaniu z podgrupą CA/AA – wynosiła odpowiednio 47% (SD: 24) i 43% (SD: 20) dawki zaplanowanej, $p = 0,649$. Całkowita dawka rybawiryny stosowana podczas 24 tygodni była porównywalna w obu analizowanych podgrupach i wynosiła 49% (SD: 17%) i 54% (SD: 18%) zaplanowanej dawki odpowiednio w podgrupach chorych z HCV o genotypie CC i CA/AA, $p = 0,531$. Również całkowita dawka peg-IFN α -2b stosowana w poszczególnych podgrupach chorych była porównywalna. Wynosiła ona 87% (SD: 23%) i 86% (SD: 20%) zaplanowanej dawki odpowiednio w podgrupie chorych CC i CA/AA, $p = 0,488$. Wszyscy chorzy otrzymywali również podobną liczbę planowanych dawek telaprewiru, w podgrupach CC i CA/AA całkowite podane dawki tego leku wyniosły odpowiednio 87% (SD: 27%) i 71% (SD: 36%) wyjściowo zaplanowanej dawki, $p = 0,098$. Podawanie leku przerwano u 10 (20%) spośród 49 pacjentów w podgrupie o genotypie CC oraz u 5 (42%) spośród 12 pacjentów w podgrupie o genotypie AA/CA, $p = 0,147$.

2.7 Efektywność kliniczna boceprewiru

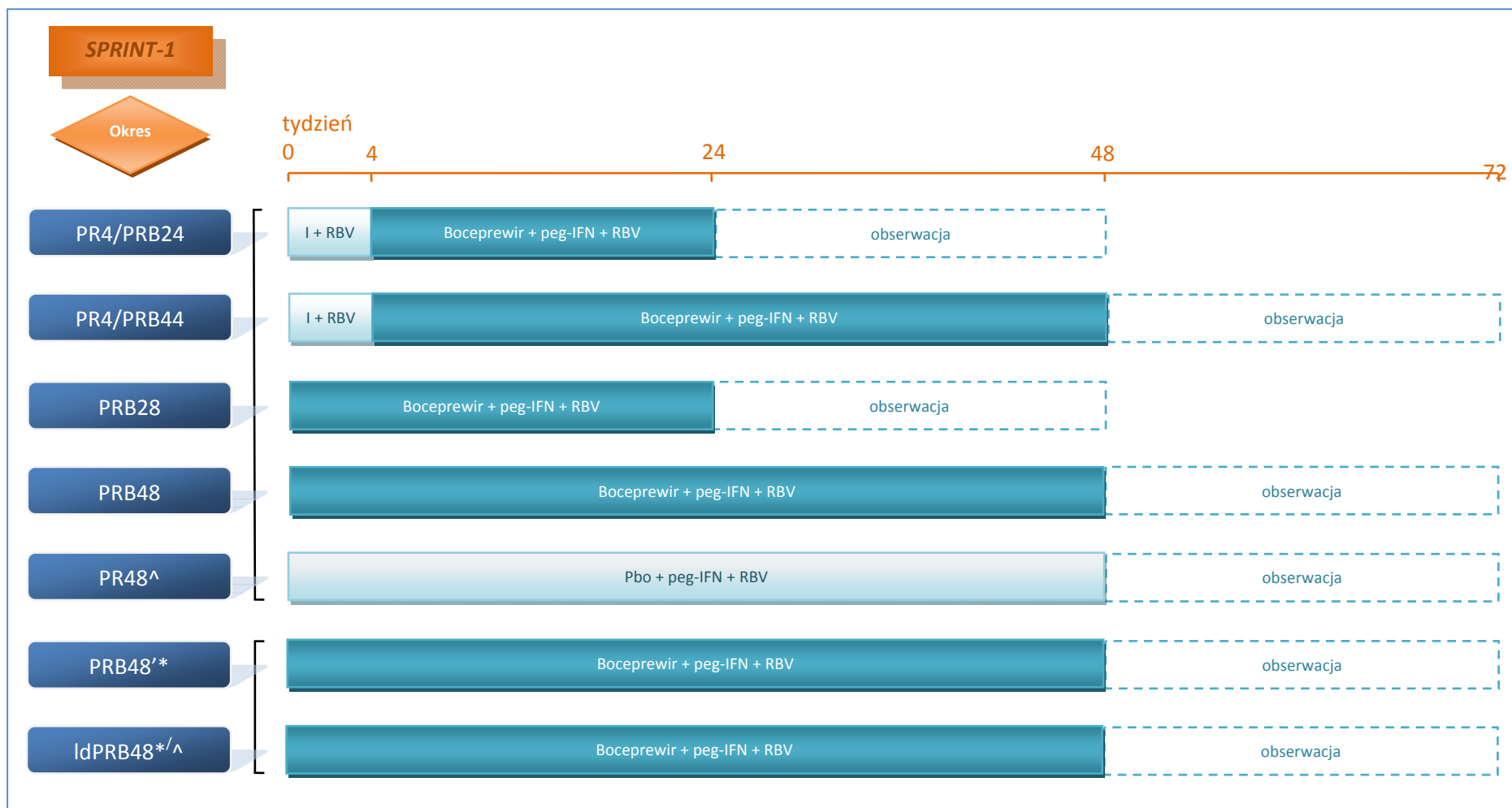
2.7.1 Opis metodyki włączonych badań – badania RCT

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy efektywności stosowania boceprewiru w populacji chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby wywołanym genotypem 1 wirusa HCV, którzy nie byli wcześniej leczeni, włączono dwa badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2* (opisane odpowiednio w publikacjach *Kwo 2010* i *Poordad 2011*, odnaleziono także doniesienie konferencyjne *Poordad 2011a* przedstawiające dodatkowe wyniki badania *SPRINT-2*).

Obie próby kliniczne były prospektywnymi badaniami z randomizacją, których głównym celem była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania boceprewiru w skojarzeniu ze standardową terapią (pegylowanym interferonem α -2b i rybawiryną) u pacjentów zakażonych wirusem HCV, którzy nie byli wcześniej leczeni. W obydwu badaniach porównywano różne schematy leczenia boceprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α -2b i rybawiryną z leczeniem standardowym (bez boceprewiru). Dodatkowo w próbie klinicznej *SPRINT-1* oceniano krótki i długi czas stosowania trójlekowej terapii, jak również wpływ 4-tygodniowej fazy wstępnej (z ang. *lead-in period*), podczas której chorzy otrzymywali wyłącznie standardową terapię. Badanie *SPRINT-1* składało się z dwóch niezależnych etapów (oddzielna randomizacja), drugi etap miał na celu sprawdzenie możliwości stosowania zmniejszonej dawki rybawiryny, ponieważ przyjmowanie tego leku zwiększa częstość działań niepożądanych, zwłaszcza niedokrwistości.

Na poniższych wykresach przedstawiono w sposób szczegółowy schematy podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych w badaniach *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Wykres 65. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych w próbie klinicznej SPRINT-1.

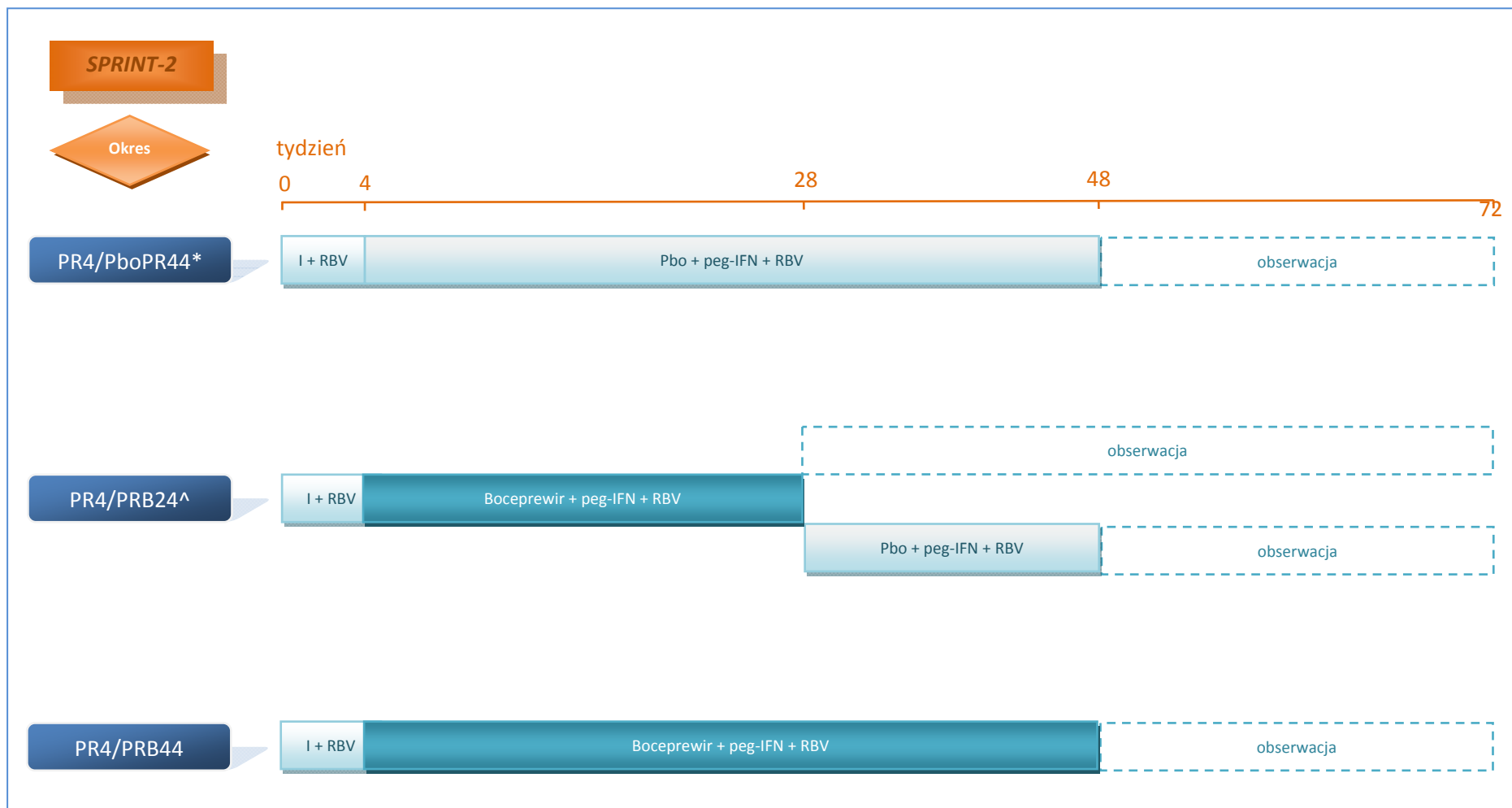


* grupa analizowana w drugiej części badania;

^ grupa kontrolna;

I + RBV peg-interferon + rybawiryna.

Wykres 66. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych w próbie klinicznej SPRINT-2.



^ jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

* grupa kontrolna;

I + RBV peg-interferon + rybawiryna.

Badanie *SPRINT-1* składało się z dwóch etapów. W pierwszym etapie wyróżniono 5 grup: cztery z terapią boceprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α -2b i rybawiryną podawanymi w różnych schematach (PR4/PRB24, PR4/PRB44, PRB28, PRB48) oraz grupę ze standardowym leczeniem (PR48). W grupach PR4/PRB24 i PR4/PRB44 przed włączeniem boceprewiru zastosowano 4-tygodniową fazę wstępną (podawano peg-IFN i rybawirynę), podczas gdy w grupach PRB28 i PRB48 boceprewir podawano od samego początku. Ponadto w dwóch grupach (PR4/PRB24 i PRB28) całkowity czas leczenia wynosił 28 tygodni, a w pozostałych (PR4/PRB44, PRB48 oraz w grupie kontrolnej) 48 tygodni. Natomiast w drugim etapie próby *SPRINT-1* wyróżniono dwie grupy – w obydwu podawano trójlekową terapię przez 48 tygodni, przy czym w jednej stosowano standardową dawkę rybawiryny, a w drugiej dawkę zmniejszoną. Z kolei w próbie *SPRINT-2* we wszystkich grupach obecna była 4-tygodniowa faza wstępna, w trakcie której chorzy otrzymywali peg-IFN i rybawirynę. Grupa kontrolna (PR4/PboPR44) kontynuowała standardową terapię do 48. tygodnia, a w celu utrzymania zaślepienia otrzymywała w tym czasie placebo dopasowane do boceprewiru. W pozostałych dwóch grupach od 4. tygodnia wprowadzano boceprewir. W grupie PR4/PRB44 czas terapii był ustalony – po fazie wstępnej pacjentów leczono do 48. tygodnia; natomiast w PR4/PRB24 stosowano terapię zależną od odpowiedzi (RGT, z ang. *response guided therapy*) – w przypadku niewykrywalnego stężenia RNA HCV w czasie od 8. do 24. tygodnia, leczenie trwało do 28. tygodnia, jeżeli w którymkolwiek pomiarze przeprowadzonym między 8. a 24. tygodniem badania odnotowano obecność wirusa, trójlekową terapię podawano do 28. tygodnia, a następnie zamiast boceprewiru wprowadzano placebo i wraz z peg-IFN i rybawiryną kontynuowano leczenie do 48. tygodnia. Po zakończeniu leczenia wszystkich pacjentów obserwowano do 72. tygodnia.

Ponadto w próbie *SPRINT-2* zastosowano regułę przerywania leczenia (z ang. *stopping rule*), którą stosowano we wszystkich grupach terapeutycznych. W przypadku wykrywalnego stężenia RNA HCV w 24. tygodniu badania wycofywano wszystkie leki, a chorych określano jako niewykazujących odpowiedzi na stosowane leczenie (z ang. *treatment failure*).

Głównym punktem końcowym obu badań była ocena skuteczności terapii boceprewirem, wykonywana na podstawie analizy odsetka chorych, u których w wyniku zastosowanego schematu leczenia wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR, z ang. *sustained virologic response*). Wystąpienie SVR zdefiniowano jako RNA HCV niewykrywalne w osoczu po upływie 24 tygodni od momentu zakończenia terapii. W przypadku brakujących danych z pomiaru w 24. tygodniu po zakończeniu leczenia lub późniejszych, w badaniu *SPRINT-2* uwzględniano wynik pomiaru z 12. tygodnia. Ponadto ze względu na znaczące różnice w uzyskaniu SVR w zależności od koloru skóry chorych, analizę głównego punktu końcowego w tej próbie przeprowadzono osobno dla kohorty czarnoskórych pacjentów

oraz dla kohorty pacjentów z kolorem skóry innym niż czarny. W obu opisywanych próbach klinicznych oceniano również odsetek chorych z nawrotem wirerii, z przełomem wirusologicznym oraz innymi rodzajami odpowiedzi na leczenie, jak również czynniki predykcyjne wystąpienia SVR.

Badanie *SPRINT-1* prowadzono w 67 ośrodkach, spośród których 43 znajdowały się w USA, 4 w Kanadzie, a 20 w Europie. Natomiast w suplementie publikacji *Poordad 2011* podano jedynie informację, że badanie *SPRINT-2* przeprowadzono w około 200 ośrodkach. Całkowity czas leczenia w obu opisywanych próbach klinicznych w zależności od grupy wynosił od 28 do 48 tygodni, a okres obserwacji w próbie *SPRINT-1* trwał 24 tygodnie począwszy od zakończenia trójlekowej terapii, podczas gdy w badaniu *SPRINT-2* podano informację, że chorzy po zakończeniu leczenia obserwowani byli do 72. tygodnia. W obu badaniach chorzy, którzy przegrali leczenie z jakiegokolwiek powodu rozpoczęli okres obserwacji.

Badania miały na celu wykazanie wyższości (hipoteza *superiority*) leczenia schematami zawierającymi boceprewir nad terapią standardową rybawiryną i pegylowanym interferonem w częstości występowania SVR.

Charakterystykę badań *SPRINT-1* i *SPRINT-2* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 168. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności klinicznej boceprewiru; populacja chorych wcześniej nieleczonych; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	RCT	Założenia metodyczne	Zaślepienie	Okres obserwacji	Grupa kontrolna	Punktacja Jadad	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>SPRINT-1</i> (<i>Kwo 2010</i>)	Tak	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>)	brak	28 lub 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji	standardowa terapia [^]	3 (R2; B0; W1)	IIA	67 (USA, Kanada, Europa)	Schering-Plough/Merck
<i>SPRINT-2</i> (<i>Poordad 2011</i>)	Tak	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>)	Tak, podwójne	28* lub 48 leczenia + obserwacja do 72. tygodnia	standardowa terapia ^{**}	5 (R2; B2; W1)	IIA	około 200	Schering-Plough/Merck

[^] peg-IFN α -2b w skojarzeniu z rybawiryną przez 48 tygodni w pierwszym etapie badania; a w drugim etapie badania porównywano standardową dawkę rybawiryny z dawką zmniejszoną (+ boceprewir i peg-IFN w obu grupach);

* jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

** peg-IFN α -2b w skojarzeniu z rybawiryną przez 4 tygodnie, a następnie placebo w skojarzeniu z tymi lekami przez kolejne 44 tygodnie.

Próba kliniczna *SPRINT-1* była badaniem składającym się z dwóch etapów, przy czym w obydwu zastosowano oddzielnie proces randomizacji. W pierwszym etapie badania chorych przydzielano do jednej z czterech grup z boceprewirem PR4/PRB24, PR4/PRB44, PRB28, PRB48 lub do grupy kontrol-

nej PR48, w stosunku 1:1:1:1:1. Uwzględnionymi czynnikami stratyfikacyjnymi była rasa (czarna vs inna niż czarna) oraz obecność marskości wątroby (tak vs nie). W drugim etapie chorych włączano do jednej z dwóch grup: PRB48' lub IdPRB48 (grupa ze zmniejszoną dawką rybawiryny), w stosunku 1:4 (nie zastosowano stratyfikacji). W obu etapach randomizację przeprowadzono za pomocą kodu generowanego przez program komputerowy dostarczony przez sponsora. Z kolei randomizację w badaniu *SPRINT-2* przeprowadzono z wykorzystaniem interaktywnego systemu głosowego, ze stratyfikacją ze względu na podtyp HCV-1 (1a vs 1b) oraz wyjściowe stężenie RNA HCV ($\leq 4 \times 10^5$ vs $> 4 \times 10^5$ IU/ml). Pacjentów włączano do jednej z trzech grup, w stosunku 1:1:1. Dodatkowo w odniesieniu do boceprewiru zastosowano podwójne zaślepienie – chorzy, personel medyczny oraz sponsorzy nie wiedzieli, do której grupy przypisany jest dany pacjent. Natomiast w badaniu *SPRINT-1* w żadnej z analizowanych grup nie wprowadzono zaślepienia.

W obu analizowanych publikacjach zamieszczono dokładne informacje na temat przepływu chorych. Spośród populacji 765 pacjentów wyłonionych w wyniku skryningu do próby *SPRINT-1*, randomizacji poddano 598 chorych, z czego 75 wzięło udział w drugim etapie badania. Wszystkie analizy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa boceprewiru przeprowadzono w obrębie populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leków (3 chorych poddanych randomizacji nie otrzymało żadnej dawki leków). Do pierwszego etapu badania włączono 520 pacjentów, a 344 (66%) ukończyło cały przypisany schemat leczenia. Leczenie kończono przedwcześnie najczęściej z powodu wystąpienia zdarzeń klinicznych zdefiniowanych w protokole badania oraz z powodu działań niepożądanych (po 64 [12%] pacjentów łącznie ze wszystkich grup), 13 (2,5%) pacjentów utraciono z obserwacji, 25 (5%) chorych nie wyraziło zgody na kontynuację leczenia, natomiast u 10 (2%) stwierdzono brak zgodności z protokołem badania (z ang. *non-compliance*). Natomiast pełny okres leczenia w drugim etapie ukończyło 36 (48%) chorych. Najczęstszą przyczyną zaprzestania leczenia było stwierdzenie zdarzeń klinicznych zdefiniowanych w protokole (20 [27%] chorych z obu analizowanych grup), działania niepożądane przyczyniły się do przerwania leczenia u 11 (15%) chorych, ponadto w grupie IdPRB48 3 pacjentów utraciono z obserwacji, 3 nie wyraziło zgody na kontynuację leczenia, a 2 wykluczono z powodu braku *compliance*. W suplemencie publikacji *Poordad 2011* podano, że spośród 1099 chorych poddanych randomizacji, 2 pacjentów nie otrzymało żadnej dawki leków – populację ITT stanowiło 1097 pacjentów, z czego 603 (55%) ukończyło w całości leczenie. 49 (4%) pacjentów nie ukończyło 4-tygodniowego okresu wprowadzającego, a z dalszego etapu leczenia wykluczono 445 (41%) chorych. Szczegółowy opis przepływu chorych w poszczególnych badaniach zamieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 169. Opis utraty pacjentów w badaniu SPRINT-1 (pierwszy etap badania).

Przebieg chorych w badaniu SPRINT-1 (pierwszy etap badania)	PR48	PR4/PRB24	PR4/PRB44	PRB28	PRB48
Skrining: 765 → Randomizacja: 598 → 520 leczonych w pierwszym etapie badania					
Chorzy włączeni do pierwszego etapu i leczenia	104	103	103	107	103
Przedwczesne zakończenie leczenia	52 (50%*)	27 (26,2%*)	27 (26,2%*)	30 (28,0%*)	40 (38,8%*)
• za powodu działań niepożądanych	8 (7,7%*)	15 (14,6%*)	9 (8,7%*)	12 (11,2%*)	20 (19,7%*)
• zdarzenie zdefiniowane w protokole badania	36 (34,6%*)	4 (3,9%*)	5 (4,9%*)	7 (6,5%*)	12 (11,7%*)
• utrata z obserwacji	2 (1,9%*)	3 (2,9%*)	6 (5,8%*)	1 (0,9%*)	1 (1,0%*)
• wycofanie zgody	3 (2,9%*)	4 (3,9%*)	5 (4,9%*)	9 (8,4%*)	4 (3,9%*)
• nieprzestrzeganie zaleceń protokołu	3 (2,9%*)	1 (1,0%*)	2 (1,9%*)	1 (0,9%*)	3 (2,9%*)
Ukończenie leczenia	52 (50%*)	76 (73,8%*)	76 (73,8%*)	77 (72,0%*)	63 (61,2%*)
Włączenie do okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	97 (93,3%*)	96 (93,2%*)	91 (88,3%*)	100 (93,5%*)	96 (93,2%*)
Przedwczesne zakończenie okresu obserwacji	3 (2,9%*)	11 (10,7%*)	2 (1,9%*)	16 (15,0%*)	5 (4,9%*)
• utrata z obserwacji	0 (0%)	8 (7,8%*)	1 (1,0%*)	12 (11,2%*)	3 (2,9%*)
• wycofanie zgody	1 (1,0%*)	2 (1,9%*)	1 (1,0%*)	4 (3,7%*)	1 (1,0%*)
• nieprzestrzeganie zaleceń protokołu	2 (1,9%*)	1 (1,0%*)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,0%*)
Ukończenie pełnego okresu obserwacji	94 (90,4%*)	85 (82,5%*)	89 (86,4%*)	84 (78,5%*)	91 (88,3%*)
Chorzy nie oceniani podczas okresu obserwacji (<i>never entered follow-up</i>)	7 (6,7%*)	7 (6,8%*)	12 (11,7%*)	7 (6,5%*)	7 (6,8%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 170. Opis utraty pacjentów w badaniu SPRINT-1 (drugi etap badania).

Przebieg chorych w badaniu SPRINT-1 (drugi etap badania)	PRB48'	IdPRB48
Skrining: 765 → Randomizacja: 598 → 75 leczonych w drugim etapie badania		
Chorzy włączeni do drugiego etapu i leczenia	16	59
Przedwczesne zakończenie leczenia	8 (50%*)	31 (52,5%*)
• za powodu działań niepożądanych	4 (25%*)	7 (11,9%*)
• zdarzenie zdefiniowane w protokole badania	4 (25%*)	16 (27,1%*)
• utrata z obserwacji	0 (0%)	3 (5,1%*)
• wycofanie zgody	0 (0%)	3 (5,1%*)
• nieprzestrzeganie zaleceń protokołu	0 (0%)	2 (3,4%*)
Ukończenie leczenia	8 (50%*)	28 (47,5%*)
Włączenie do okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	14 (87,5%*)	50 (84,7%*)

Przebieg chorych w badaniu <i>SPRINT-1</i> (drugi etap badania)	PRB48'	IdPRB48
Przedwczesne zakończenie okresu obserwacji	0 (0%)	9 (15,3%*)
<ul style="list-style-type: none"> • utrata z obserwacji • wycofanie zgody • nieprzestrzeganie zaleceń protokołu 	-	5 (8,5%*) 1 (1,7%*) 3 (5,1%*)
Ukończenie pełnego okresu obserwacji	14 (87,5%*)	41 (69,5%*)
Chorzy nie oceniani podczas okresu obserwacji (<i>never entered follow-up</i>)	2 (12,5%*)	9 (15,3%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 171. Opis utraty pacjentów w badaniu *SPRINT-2*.

Przebieg chorych w badaniu <i>SPRINT-2</i>	PR4/PboPR44	PR4/PRB24	PR4/PRB44
Skryning: 1472 → Randomizacja: 1099			
Chorzy poddani randomizacji	364	368	367
Chorzy poddani leczeniu (faza <i>lead-in</i>)	363 (99,7%*)	368 (100%*)	366 (99,7%*)
Chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę boceprewiru/placebo (mITT)	344 (94,5%*)	350 (95,1%*)	354 (96,5%*)
Ukończenie leczenia	159 (43,7%*)	229 (62,2%*)	215 (58,6%*)
Chorzy włączeni do okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	320 (87,9%*)	339 (92,1%*)	344 (93,7%*)
Ukończenie 24 tyg. okresu obserwacji	278 (86,9%*)	331 (97,6%*)	337 (98,0%*)
Ukończenie całego okresu obserwacji (72 tyg.)	235 (73,4%*)	290 (85,5%*)	311 (90,4%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Badanie *SPRINT-1* ze względu na brak zaślepienia uzyskało 3 punkty w skali Jadad, podczas gdy próba *SPRINT-2* charakteryzowała się bardzo dobrą jakością – 5 punktów w skali Jadad.

Oba badania były sponsorowane przez Schering-Plough (obecnie część firmy Merck).

2.7.2 Charakterystyka włączonej populacji – badania RCT

Do obu badań (*SPRINT-1* i *SPRINT-2*) kwalifikowano pacjentów obojga płci, z przewlekłym zakażeniem HCV-1, w wieku powyżej 18 lat, przy czym w pierwszym z nich wprowadzono górną granicę wieku wynoszącą 60 lat. Chorzy nie mogli być wcześniej leczeni z powodu zakażenia HCV. W badaniu *SPRINT-1* wymagano potwierdzenia obecności wirusa za pomocą biopsji wątroby przeprowadzonej przynajmniej 5 lat przed rozpoczęciem badania. Ponadto wymagano określonego stężenia hemoglobiny, które w przypadku mężczyzn musiało wynosić ≥ 13 g/dl, a kobiet ≥ 12 g/dl, jak również liczby neutrofilów i płytek krwi odpowiednio $\geq 5 \times 10^9/l$ oraz $\geq 100 \times 10^9/l$. Dodatkowo pacjenci musieli

charakteryzować się prawidłowym stężeniem bilirubiny, albuminy i kreatyniny. Z kolei w próbie *SPRINT-2* uczestniczyli chorzy z masą ciała w zakresie od 40 do 125 kg oraz z wyjściowym stężeniem RNA HCV nie mniejszym niż 10000 IU/ml.

Kryterium wykluczającym z udziału w obu opisywanych badaniach było stwierdzenie zakażenia wirusem HIV, a w próbie *SPRINT-2* również zakażenia wirusem HBV. Ponadto nie kwalifikowano również chorych z niewyrównaną marskością wątroby lub chorobą tego narządu o innej przyczynie. Do badania *SPRINT-1* nie włączano również chorych po transplantacji organu, z chorobą psychiczną w wywiadzie, z napadami padaczki, chorobami układu sercowo-naczyniowego, hemoglobinopatią, hemofilią, źle kontrolowaną cukrzycą lub chorobą o podłożu autoimmunologicznym. Z kolei w próbie *SPRINT-2* nie brali udziału chorzy z rakiem w aktywnym stadium oraz niewydolnością nerek. Wykluczano również kobiety w ciąży i karmiące piersią.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystyki wyjściowe chorych włączonych do badań *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Tabela 172. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań z randomizacją w zależności od grupy terapeutycznej; populacja chorych wcześniej nieleczonych; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Grupa	Liczba chorych (ITT)	Średnia wieku (SD) w latach	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Liczba mężczyzn n (%)	Log średniej geometrycznej stężenia RNA HCV	Liczba chorych z określonym stężeniem RNA HCV [IU/ml] n (%)		Stadium włóknienia lub marskość wątroby n (%)^^		Podtyp HCV-1 n (%)^	
SPRINT-1 (Kwo 2010)	PR48	104	48,3 (6,9)	83,4 (16,2)	70 (67%)	6,53	94 (90%) [§]		8 (8%)		1a:	53 (51%)
											1b:	42 (40%)
											Bp:	9 (9%)
	PR4/PRB24	103	47,7 (7,4)	79,9 (14,2)	51 (50%)	6,53	90 (87%) [§]		7 (7%)		1a:	53 (51%)
											1b:	37 (36%)
											Bp:	13 (13%)
	PR4/PRB44	103	47,6 (8,3)	78,4 (16,5)	58 (56%)	6,53	93 (90%) [§]		6 (6%)		1a:	60 (58%)
											1b:	35 (34%)
										Bp:	8 (8%)	
	PRB28	107	46,4 (8,0)	83,4 (17,3)	63 (59%)	6,64	98 (92%) [§]		7 (7%)		1a:	67 (63%)
											1b:	30 (28%)
											Bp:	10 (9%)
	PRB48	103	46,7 (8,8)	80,0 (19,4)	63 (61%)	6,54	94 (91%) [§]		9 (9%)		1a:	55 (53%)
											1b:	36 (35%)
											Bp:	12 (12%)
	PRB48'	16	50,3 (8,5)	81,4 (12,9)	9 (56%)	6,43	13 (81%) [§]		0 (0%)		1a:	7 (44%)
											1b:	7 (44%)
											Bp:	2 (13%)
	IdPRB48	59	48,7 (5,8)	88,5 (19,9)	41 (69%)	6,47	49 (83%) [§]		4 (7%)		1a:	39 (66%)
											1b:	18 (31%)
											Bp:	2 (3%)
	łącznie	595*	bd.	bd.	355 (60%)*	bd.	531 (89%) ^{§*}		41 (7%)*		1a:	334 (56%)*
											1b:	205 (34%)*
											Bp:	56 (9%)*
SPRINT-2 (Poordad 2011)	PR4/PboPR44	363	49 (10)	80 (16)	206 (57%)	bd.	> 4 × 10 ⁵	337 (93%)	0,1,2:	328 (90%)	1a:	227 (63%)
							> 8 × 10 ⁵	308 (85%)	3,4:	24 (7%)	1b:	121 (33%)
											bd:	15 (4%)

Badanie	Grupa	Liczba chorych (ITT)	Średnia wieku (SD) w latach	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Liczba mężczyzn n (%)	Log średniej geometrycznej stężenia RNA HCV	Liczba chorych z określonym stężeniem RNA HCV [IU/ml] n (%)		Stadium włóknienia lub marskość wątroby n (%)^^		Podtyp HCV-1 n (%)^	
	PR4/PRB24 ¹	368	50 (9)	82 (17)	229 (62%)	bd.	> 4 × 10 ⁵ > 8 × 10 ⁵	336 (91%) 314 (85%)	0,1,2: 3,4:	319 (87%) 34 (9%)	1a: 1b: bd:	234 (64%) 124 (34%) 10 (3%)
	PR4/PRB44	366	49 (9)	82 (17)	221 (60%)	bd.	> 4 × 10 ⁵ > 8 × 10 ⁵	341 (93%) 313 (86%)	0,1,2: 3,4:	313 (86%) 42 (11%)	1a: 1b: bd:	237 (65%) 117 (32%) 12 (3%)
	łącznie	1097	49* (bd.)	bd.	656 (60%)*	bd.	> 4 × 10 ⁵ > 8 × 10 ⁵	1014 (92%) 935 (85%)	0,1,2: 3,4:	960 (88%)*/# 100 (9%)*/#	1a: 1b: bd:	698 (64%)* 362 (33%)* 37 (3%)*

¹ jeśli RNA HCV wykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] stężenie RNA HCV > 6 × 10⁵ IU/ml;

łącznie dla 37 chorych włączonych do badania były brakujące dane, w tym 11, 15 i 11 chorych odpowiednio w grupie PR4/PboPR44, PR4/PRB24 lub PR4/PRB44;

^ oznaczono za pomocą testu TruGene (Bayer);

^^ w badaniu *SPRINT-1* podano odsetek pacjentów z marskością wątroby; w próbie *SPRINT-2* podano odsetek pacjentów z włóknieniem wątroby, którego stadium zaawansowania oceniano wg skali Metavir, gdzie 0 punktów oznacza brak włóknienia; 1 punkt – włóknienie wrotne bez przęsłowego; 2 punkty – włóknienie wrotne z nielicznym przęsłowym; 3 punkty – włóknienie wrotne z licznym przęsłowym; 4 punkty marskość wątroby;

Bp. brak podtypu HCV-1;

bd. brak danych.

W badaniu *SPRINT-1* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi grupami pod względem wyjściowych charakterystyk. Natomiast w publikacji *Poordad 2011* (badanie *SPRINT-2*) nie przedstawiono żadnych informacji na ten temat.

Populacja ITT, analizowana w próbie *SPRINT-1* liczyła 595 chorych, podczas gdy w badaniu *SPRINT-2* była dwukrotnie większa i wyniosła 1097 pacjentów. Oba badania oceniały łącznie 1692 pacjentów, z czego 1225 chorych otrzymywało boceprewir w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną w różnych schematach podawania, a 467 było leczonych standardową terapią w ramach grup kontrolnych. Niższą dawkę rybawiryny w grupie IdPRB48 otrzymywało 59 pacjentów (2. etap badania *SPRINT-1*).

W obydwu badaniach włączono więcej mężczyzn niż kobiet, przy czym ich odsetek był zbliżony i wynosił około 60%. Opisywane badania były porównywalne również pod względem średniego wieku pacjentów (około 50 lat), jak również masy ciała, która wynosiła, w zależności od grupy około 78-83 kg. Jedynie w grupie z IdPRB48 znaleźli się chorzy z masą ciała równą 88,5 (SD: 19,9) kg. Ponadto wiadomo, że zarówno w próbie *SPRINT-1*, jak i *SPRINT-2* kilkanaście procent (około 15%) stanowili czarnoskórzy pacjenci, a około 85% chorzy innej rasy.

Wśród chorych włączonych do obydwu badań najczęściej stwierdzano obecność wirusa HCV o genotypie 1a – u 64% chorych w próbie *SPRINT-2* i 56% pacjentów badania *SPRINT-1*. Genotyp HCV-1b był obecny u 33-34% chorych. W badaniu *SPRINT-1* u 56 (9%) chorych nie określono podtypu wirusa, a w przypadku 3% uczestników badania *SPRINT-2* dane na ten temat były nieokreślone. Autorzy tego badania podali, że w takich przypadkach chorzy byli losowo przypisywani do jednej z analizowanych grup na podstawie wyjściowego stężenia RNA HCV.

Zdecydowana większość pacjentów w badaniu *SPRINT-1* (89%) charakteryzowała się wyjściowym stężeniem RNA HCV $> 6 \times 10^5$ IU/ml. Natomiast w próbie *SPRINT-2* stężenie RNA HCV $> 4 \times 10^5$ IU/ml miało 92% chorych, a $> 8 \times 10^5$ IU/ml odnotowano u 85% pacjentów.

W próbie klinicznej *SPRINT-1* przedstawiono dane dotyczące marskości wątroby, którą stwierdzono u 7% pacjentów łącznie ze wszystkich analizowanych grup, a w badaniu *SPRINT-2* znaleźli się chorzy z różnym stadium włóknienia wątroby (ocena za pomocą 5-stopniowej skali Metavir). U większości pacjentów (88%) zmiany były łagodne – diagnozowano brak włóknienia, włóknienie wrotne bez przęsłowego lub z nielicznym przęsłowym (odpowiednio 0, 1, 2 punkty w skali Metavir). Natomiast włóknienie wrotne z rozległym przęsłowym lub marskość wątroby (odpowiednio 3 lub 4 punkty) wystąpiło u 9% chorych.

2.7.3 Opis ocenianej interwencji – badania RCT

W obu badaniach (*SPRINT-1*, *SPRINT-2*) ocenianą interwencją stanowił boceprewir w dawce 800 mg w postaci tabletek doustnych (4 tabletki po 200 mg), przyjmowany 3 razy na dobę (co 7-9 godzin w próbie *SPRINT-2*) razem z posiłkiem. Lek podawano w skojarzeniu z peg-IFN α -2b, w jednorazowej dawce 1,5 μ g/kg masy ciała w postaci iniekcji podskórnej raz w tygodniu, oraz rybawiryną podawaną w dawce zależnej od masy ciała pacjenta, wynoszącej dziennie od 600 mg do 1400 mg w badaniu *SPRINT-2* lub od 800 mg do 1400 mg w próbie *SPRINT-1*. W publikacji *Kwo 2010* podano informacje na temat wielkości dawek dla poszczególnych przedziałów masy ciała pacjenta. Pacjenci o masie ciała \leq 65 kg otrzymywali rybawirynę w dziennej dawce 800 mg (400 mg dwa razy dziennie), a chorzy wagi $>$ 105 kg przyjmowali dzienną dawkę leku wynoszącą 1400 mg (600 mg rano i 800 mg wieczorem). W drugim etapie tego badania jedna z grup otrzymywała zredukowaną dawkę rybawiryny, 400-1000 mg dziennie, a druga dawkę standardową, 800-1400 mg dziennie. Dodatkowo w próbie *SPRINT-2* w grupie kontrolnej podawano placebo dopasowane do boceprewiru (w celu utrzymania zaślepienia), natomiast w badaniu *SPRINT-1* nie było to konieczne, gdyż próba ta była prowadzona w sposób otwarty.

We wszystkich grupach w dwóch opisywanych próbach klinicznych, leki były podawane w ten sam sposób.

Próbie *SPRINT-1* przeprowadzono w dwóch etapach. Uczestników pierwszej części badania przypisano do jednej z czterech grup z boceprewirem (PR4/PRB24, PR4/PRB44, PRB28, PRB48) lub do grupy kontrolnej PR48, w której stosowano standardowe leczenie peg-IFN α -2b i rybawiryną przez 48 tygodni. Boceprewir w skojarzeniu ze standardową terapią podawano według różnych schematów, przez okres 28 lub 48 tygodni, z lub bez 4-tygodniowej fazy wstępnej (PR4) bez boceprewiru, którą zastosowano w grupach PR4/PRB24 i PR4/PRB44. Analizowane grupy różniły się jedynie pod względem długości okresu podawania tego leku, który wynosił odpowiednio 24 lub 44 tygodnie. Chorzy leczeni według schematu PRB28 lub PRB48 otrzymywali trójlekową terapię bez okresu wprowadzającego odpowiednio przez 28 lub 48 tygodni. Z kolei w drugiej części tego badania chorych przydzielano do grupy PRB48', w której realizowano taki sam schemat leczenia jak w grupie PRB48 w pierwszej części badania, lub do grupy IdPRB48, w której stosowano taki sam schemat leczenia, ale z mniejszymi dawkami rybawiryny.

Z kolei w próbie *SPRINT-2* we wszystkich grupach obecna była 4-tygodniowa faza wstępna, w czasie której chorzy otrzymywali peg-IFN i rybawirynę. Po tym czasie włączano do terapii boceprewir, a w grupie kontrolnej placebo. W grupach PR4/PRB 44 i PR4/PboPR44 (kontrola) czas leczenia był

ustalony – po ukończeniu okresu wprowadzającego przez kolejne 44 tygodnie podawano przypisaną terapię. Natomiast w grupie PR4/PRB24 stosowano terapię zależną od odpowiedzi (RGT, z ang. *response guided therapy*) – trójlekową terapię stosowano przez 24 tygodnie, a następnie ją kończono (u chorych z niewykrywalnych RNA HCV w czasie 8-24 tygodni) lub kontynuowano stosowanie peg-IFN i rybawiryny (+ placebo) do 48. tygodnia (w przypadku wykrycia w tym czasie RNA wirusa).

Szczegółowe dane dotyczące schematów leczenia w poszczególnych grupach analizowanych badań zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 173. Szczegółowy opis interwencji w badaniach włączonych do analizy klinicznej boceprewiru; populacja chorych wcześniej nieleczona; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Liczba grup	Interwencja	Komparator
SPRINT-1 (Kwo 2010)	1. etap: 5 grup	<p>PR4/PRB24:</p> <p>peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg masy ciała 1 \times w tygodniu + rybawiryna 800-1400 mg 1 \times dziennie* [4-tygodniowa faza wstępna]</p> <p>↓</p> <p>boceprewir 800 mg 3 \times dziennie + peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg masy ciała 1 \times w tygodniu + rybawiryna 800-1400 mg 1 \times dziennie* [24 tygodnie]</p>	<p>PR48:</p> <p>peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg masy ciała 1 \times w tygodniu + rybawiryna 800-1400 mg 1 \times dziennie* [48 tygodni]</p>
		<p>PR4/PRB44:</p> <p>peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg masy ciała 1 \times w tygodniu + rybawiryna 800-1400 mg 1 \times dziennie* [4-tygodniowa faza wstępna]</p> <p>↓</p> <p>boceprewir 800 mg 3 \times dziennie + peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg masy ciała 1 \times w tygodniu + rybawiryna 800-1400 mg 1 \times dziennie* [44 tygodnie]</p>	
		<p>PRB28:</p> <p>boceprewir 800 mg 3 \times dziennie + peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg masy ciała 1 \times w tygodniu + rybawiryna 800-1400 mg 1 \times dziennie* [28 tygodni]</p>	
		<p>PRB48:</p> <p>boceprewir 800 mg 3 \times dziennie + peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg masy ciała 1 \times w tygodniu + rybawiryna 800-1400 mg 1 \times dziennie* [48 tygodni]</p>	
	2. etap: 2 grupy	<p>PRB48':</p> <p>boceprewir 800 mg 3 \times dziennie + peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg masy ciała</p>	<p>ldPRB48:</p> <p>boceprewir 800 mg 3 \times dziennie + peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg masy ciała</p>

Badanie	Liczba grup	Interwencja	Komparator
		1 × w tygodniu + rybawiryna 800-1400 mg 1 × dziennie* [48 tygodni]	1 × w tygodniu + rybawiryna 400-1400 mg 1 × dziennie* [48 tygodni]
<i>SPRINT-2</i> (Poordad 2011)	3	<u>PR4/PRB24**:</u> peg-IFN α-2b 1,5 µg/kg masy ciała 1 × w tygodniu + rybawiryna 600-1400 mg 1 × dziennie* [4-tygodniowa faza wstępna] ↓ boceprewir 800 mg 3 × dziennie + peg-IFN α-2b 1,5 µg/kg masy ciała 1 × w tygodniu + rybawiryna 600-1400 mg 1 × dziennie* [24 tygodnie] ↓ placebo + peg-IFN α-2b 1,5 µg/kg masy ciała 1 × w tygodniu + rybawiryna 600-1400 mg 1 × dziennie* [12 tygodni]	<u>PR4/PboPR44:</u> peg-IFN α-2b 1,5 µg/kg masy ciała 1 × w tygodniu + rybawiryna 600-1400 mg 1 × dziennie* [4-tygodniowa faza wstępna] ↓ placebo + peg-IFN α-2b 1,5 µg/kg masy ciała 1 × w tygodniu + rybawiryna 600-1400 mg 1 × dziennie* [44 tygodnie]
		<u>PR4/PRB44:</u> peg-IFN α-2b 1,5 µg/kg masy ciała 1 × w tygodniu + rybawiryna 600-1400 mg 1 × dziennie* [4-tygodniowa faza wstępna] ↓ boceprewir 800 mg 3 × dziennie + peg-IFN α-2b 1,5 µg/kg masy ciała 1 × w tygodniu + rybawiryna 800-1400 mg 1 × dziennie* [44 tygodnie]	

* dawka zależna od masy ciała chorego;

** grupa ze schematem leczenia zależnym od odpowiedzi: jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

↓ kolejny okres leczenia.

W obydwu badaniach w celu kontroli niedokrwistości podawano erytropoetynę lub redukowano dawkę rybawiryny. W badaniu *SPRINT-2* leczenie erytropoetyną rozpoczynano w przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny < 10 g/dl i kontynuowano do momentu, gdy stężenie wynosiło ≥ 12 g/dl, natomiast w próbie *SPRINT-1* podano jedynie informację, że stosowanie erytropoetyny następowało wraz z redukcją dawki rybawiryny. W obu badaniach niedokrwistość kontrolowano również za pomocą redukcji dawki rybawiryny. U pacjentów otrzymujących 1400 mg/dzień rybawiryny, dawkę zmniejszono o 400 mg/dzień. W pozostałych przypadkach redukowano ją o 200 mg/dzień. Dodatkowo w zależności od stopnia nasilenia działań niepożądanych uznanych za związane ze stosowaniem peg-IFN α-2b, podawanie leku wstrzymywano na 2 tygodnie, przerywano całkowicie lub zmniejszano dawkę z 1,5 do 1,0, a następnie do 0,5 µg/kg masy ciała. Taką samą redukcję dawki peg-IFN α-2b

stosowano w badaniu *SPRINT-2*. Natomiast informację na temat modyfikacji dawki boceprewiru podano w jedynej w publikacji *Kwo 2010* – zaplanowaną dawkę 800 mg obniżano do 600 mg, a następnie do 400 mg (dwustopniowa redukcja). Wszelkie zmiany dawki rybawiryny, jak również wprowadzenie do terapii erytropoetyny w badaniach *SPRINT-1* i *SPRINT-2* realizowano na podstawie opinii badaczy.

2.7.3.1 Porównanie schematów leczenia boceprewiru w analizowanych badaniach klinicznych z dawkowaniem zarejestrowanym

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie schematów leczenia w analizowanych badaniach ze schematem postępowania zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Victrelis.

Tabela 174. Porównanie schematów leczenia stosowanych w analizowanych badaniach, z postępowaniem zalecanym w charakterystyce produktu leczniczego Victrelis.

Źródło zaleceń	Chorzy	Zalecany schemat leczenia	
ChPL Victrelis	wcześniej nieleczeni	4 tygodnie peg-IFN α i rybawiryny (okres wprowadzający, <i>lead-in</i>), a następnie terapia boceprewirem, peg-IFN α i rybawiryną – PR4/PRB24 : 24 tygodnie u chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 8. i 24. tygodniu (łącznie 28 tygodni terapii) – PR4/PRB32/PR12 : 32 tygodnie u chorych z wykrywalnym z RNA HCV w 8. tygodniu, a niewykrywalnym w 24. tygodniu, potem 12 tygodni podawanie peg-IFN α i rybawiryny (łącznie 48 tygodni terapii)	
	z marskością wątroby	PR4/PRB44 : 4 tygodnie peg-IFN α i rybawiryny (okres wprowadzający, <i>lead-in</i>), a następnie terapia boceprewirem, peg-IFN α i rybawiryną przez 44 tygodnie (łącznie 48 tygodni terapii)	
Badanie	Grupa	Schemat leczenia zastosowany w grupie	Zgodność z zalecanym schematem leczenia
<i>SPRINT-2</i>	PR4/PRB24	4 tygodnie peg-IFN α i rybawiryny, następnie boceprewir, peg-IFN α i rybawiryna przez 24 tygodnie, potem u chorych z niewykrywalnym RNA HCV w tygodniach 8-24 następuje koniec terapii, a u chorych z wykrywalnym RNA HCV w tym czasie kontynuacja peg-IFN i rybawiryny do 48. tygodnia; taki schemat leczenia stosowano u wszystkich chorych w danej grupie, bez względu na stan wątroby (obecna marskość lub jej brak)	taki schemat leczenia jest zgodny z zaleceniami ChPL u chorych wcześniej nieleczonych, ale z niewykrywalnym RNA HCV w tygodniach 8-24 i bez marskości wątroby; w badaniu dostępne są dane dla oceny SVR w podgrupie chorych z niewykrywalnym RNA HCV w danym czasie, ale bez podziału na obecność/brak marskości wątroby
<i>SPRINT-1</i> i <i>SPRINT-2</i>	PR4/PRB44	4 tygodnie peg-IFN α i rybawiryny (okres wprowadzający, <i>lead-in</i>), a następnie terapia boceprewirem, peg-IFN α i rybawiryną przez 44 tygodnie; taki schemat leczenia stosowano u wszystkich chorych w danej grupie, bez względu na stan wątroby (obecna marskość lub jej brak)	taki schemat leczenia jest zgodny z zaleceniami ChPL, ale tylko u chorych z marskością wątroby; w obu badaniach dostępne są dane dla oceny SVR w takiej podgrupie

W charakterystyce produktu leczniczego Victrelis zaleca się, aby u chorych wcześniej nieleczonych stosować terapię zależną od odpowiedzi – terapię rozpoczyna się od 4-tygodniowego okresu wprowadzającego peg-IFN oraz rybawiryną, po którym dodaje się boceprewir i u chorych z niewykrywal-

nym RNA HCV w 8. oraz 24. tygodniu leczenia terapia trójlekowa prowadzona jest przez 24. tygodnie i po tym czasie następuje jej zakończenie, a u chorych z wykrywalnym RNA HCV w 8. tygodniu, ale niewykrywalnym w 24. terapię trójlekową stosuje się przez 32 tygodnie, a następnie kontynuuje się sam peg-IFN oraz rybawirynę przez 12 tygodni. W analizowanych badaniach schemat RGT obecny był w badaniu *SPRINT-2*, jednak u chorych z wykrywalnym stężeniem wirusa pomiędzy 8. a 24. tygodniem (różnica wobec ChPL), terapię trójlekową podawano krócej niż zalecane 32 tygodnie (24 tygodnie), a po tym czasie do 48. tygodnia kontynuowano terapię dwulekową (bez boceprewiru). Ponadto, schemat RGT nie jest zalecany dla chorych z marskością wątroby, a w grupie otrzymującej taką terapię nie uwzględniono tych różnic i wszyscy chorzy otrzymywali schemat RGT, bez względu na zwłóknienie wątroby (brak lub obecność marskości). Dla podgrupy chorych z marskością właściwym schematem leczenia jest PR4/PRB44, który obecny był zarówno w badaniu *SPRINT-1* jak i w badaniu *SPRINT-2*. W badaniach tych autorzy przedstawili wyniki SVR w podgrupie pacjentów z marskością wątroby.

Dla populacji ogólnej, za najbardziej zgodny z zalecanym schematem leczenia przyjęto schemat RGT, z grupy PR4/PRB24 badania *SPRINT-2*, natomiast dla podgrupy chorych z marskością schemat stosowany w grupie PR4/PRB44.

2.7.4 Skuteczność kliniczna – badania RCT

Analizę skuteczności klinicznej boceprewiru podawanego ze standardową terapią (pegylowanym interferonem α [w skrócie peg-IFN α] i rybawiryną) u chorych z przewlekłym WZW typu C (genotyp 1), którzy nie byli wcześniej leczeni, przeprowadzono w oparciu o dwa odnalezione badania kliniczne z randomizacją *SPRINT-1* (badanie II fazy) i *SPRINT-2* (badanie fazy III), opisane odpowiednio w publikacjach *Kwo 2010* i *Poordad 2011*. Wykorzystano również materiały dostarczone przez autorów publikacji *Poordad 2011* (suplement dostępny na stronie wydawnictwa).

W obydwu próbach miarą skuteczności stosowanej terapii było wystąpienie odpowiedzi na leczenie objawiające się obniżeniem stężenia RNA wirusa (RNA HCV). Ponieważ leczenie ma na celu całkowitą eliminację wirusa, głównym punktem końcowym ocenianym w badaniach był odsetek pacjentów z trwałą odpowiedzią wirusologiczną (SVR, z ang. *sustained virological response*), którą mierzy się już po zakończeniu przyjmowania leków (w 24 tyg. obserwacji). Ponadto oceniano również obecność wirusa w poszczególnych punktach czasowych, a także niepowodzenie leczenia – odsetek chorych z przełomem wirusologicznym, nawrotem. Pomiar stężenia HCV wykonywano za pomocą testu Roche Cobas TaqMan, przy czym w badaniu *SPRINT-1* używano testu o progu wykrywalności 15 IU/ml,

a w *SPRINT-2* 9,3 IU/ml (w próbie tej podano również informację, że dolna granica zakresu pomiaru ilościowego tego testu wynosiła 25 IU/ml).

Celem 1. części badania *SPRINT-1* było porównanie krótkiego i długiego czasu leczenia (28 vs 48 tygodni), ocena obecności fazy wstępnej leczenia przed podaniem boceprewiru (czyli 4-tygodniowe przeleczenie standardową terapią), w 2. części (prowadzonej na grupach, do których chorzy włączani byli w wyniku dodatkowej randomizacji) sprawdzano skuteczność terapii zawierającej małą dawkę rybawiryny (z ang. *low dose*), podawaną w celu zmniejszenia działań niepożądanych związanych z leczeniem, zwłaszcza częstych przypadków niedokrwistości (porównanie grup IdPRB48 vs PRB48'). Natomiast w próbie klinicznej *SPRINT-2* porównywano standardową terapię z dwoma schematami podawania boceprewiru: 48-tygodniowy czas leczenia oraz długość terapii uzależniona od odpowiedzi chorego na leczenie – RGT (z ang. *Response Guided Therapy*) – druga z tych strategii była najbardziej zgodna z zalecanym schematem leczenia dla boceprewiru. W obydwu grupach boceprewir podawano po 4-tygodniowej fazie wstępnej leczenia. Wykonano również szczegółową analizę w podgrupach wyróżnionych ze względu na rasę (czarna vs inna niż czarna). Ponadto w obydwu badaniach poszukiwano czynników predykcyjnych wystąpienia SVR.

W obydwu próbach klinicznych w przeprowadzanych analizach statystycznych uwzględniano dane pochodzące od chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę któregoś z badanych leków. Dodatkowo w badaniu *SPRINT-2* wykonywano analizę obejmującą populację chorych, którzy ukończyli 4-tygodniowy okres wprowadzający i otrzymali przynajmniej jedną dawkę boceprewiru lub placebo (populacja mITT, z ang. *modified intention-to-treat*). Analiza dodatkowa miała być przeprowadzona tylko w przypadku stwierdzenia znamiennych statystycznie różnic w głównym porównaniu. W obydwu badaniach porównania między grupami wykonywane były metodą krokową (z ang. *step-down*), polegającą na porównywaniu poszczególnych grup z różnymi schematami podawania boceprewiru z grupą kontrolną (bez boceprewiru) w ustalonej wcześniej kolejności, przy czym w przypadku braku istotnych różnic na którymkolwiek wcześniejszym etapie następował koniec obliczeń.

Z uwagi na fakt, że w obydwu badaniach w przynajmniej jednej z grup chorzy otrzymywali boceprewir przez 44 tygodnie (oprócz standardowej terapii), a kontrolę stanowiła standardowa terapia, w przypadku dostępnych danych dla takich samych punktów końcowych możliwe było przeprowadzanie metaanalizy odsetka chorych z danym punktem końcowym. Ponadto w badaniu *SPRINT-2* w jednej z grup chorzy otrzymywali terapię trwającą łącznie 28 lub 48 tygodni (w zależności od odpowiedzi ocenianej w 8. do 24. tygodnia), więc w ramach analizy wrażliwości wykonywano dwie metaanalizy łączące dane dla tej grupy zarówno z wynikami badania *SPRINT-1* z grupy PR4/PRB24 oraz

PR4/PRB44. W każdym przypadku porównanie wykonywano z grupą kontrolną bez boceprewiru. Wyniki wszystkich przeprowadzonych metaanaliz zamieszczano na wykresach.

Dla populacji ogólnej, za najbardziej zgodny z zalecanym schematem leczenia przyjęto schemat RGT, z grupy PR4/PRB24 badania *SPRINT-2*, natomiast dla podgrupy chorych z marskością schemat stosowany w grupie PR4/PRB44. Szczegółowe informacje na temat zgodności schematów leczenia stosowanych w badaniach z zalecanymi przedstawiono w rozdziale 2.7.3.1.

2.7.4.1 Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)

W obydwu próbach klinicznych, *SPRINT-1* i *SPRINT-2*, główną miarą skuteczności stosowanej terapii był odsetek chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR), którą definiowano jako niewykrywalne stężenie RNA HCV 24 tygodnie po zakończeniu terapii. W badaniu *SPRINT-2* zaznaczono, że w przypadku brakujących danych dla tego punktu czasowego, wykorzystywano dane z pomiaru w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia. Wszelkie dostępne dane zamieszczono w poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 175. Odsetek chorych z SVR; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
SPRINT-1 [^]	PR4/PRB24	58/103 (56%)			1,50 (1,12; 2,04); NNT = 6 (4; 20)*; p = 0,005
	PR4/PRB44	77/103 (75%)			1,99 (1,54; 2,65); NNT = 3 (3; 5)*; p < 0,0001
	PRB28	58/107 (54%)	PR48	39/104 (38%)	1,45 (1,07; 1,97); NNT = 6 (4; 31)*; p = 0,013
	PRB48	69/103 (67%)			1,79 (1,36; 2,39); NNT = 4 (3; 7)*; p < 0,0001
	PRB48'	8/16 (50%)	IdPRB48	21/59 (36%)	1,40 (0,73; 2,42); NS*
SPRINT-2	PR4/PRB24 ¹	233/368 (63%)			1,68 (1,44; 1,96); NNT = 4 (4; 6)*; p < 0,001
	PR4/PRB44	242/366 (66%)	PR4/PboPR44	137/363 (38%)	1,75 (1,51; 2,04); NNT = 4 (3; 5)*; p < 0,001
	PR4/PRB24 ¹	233/350 ^m (67%)			1,67 (1,44; 1,95); NNT = 4 (3; 6)*; p < 0,001
	PR4/PRB44	242/354 ^m (68%)	PR4/PboPR44	137/344 ^m (40%)	1,72 (1,48; 2,00); NNT = 4 (3; 5)*; p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] pacjenci, którzy zakończyli terapię przed końcem ustalonego schematu wkraczali w 24-tygodniowy okres obserwacji (z ang. *follow-up*) i ci z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV na końcu obserwacji byli wliczani do liczby chorych z SVR;

¹ jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

^m mITT – zmodyfikowana populacja ITT (chorzy, którzy ukończyli 4-tygodniowy okres wstępny i otrzymali ≥ 1 dawkę boceprewiru lub placebo);

NS nieistotnie statystycznie.

W obydwu badaniach (*SPRINT-1* oraz *SPRINT-2*) częstość SVR była znamienne większa we wszystkich grupach stosujących boceprewir, niż w grupie kontrolnej (bez tego leku). Obliczona korzyść względna wystąpienia SVR pomiędzy grupami otrzymującymi boceprewir a kontrolą leczoną wyłącznie standardową terapią wskazywała na większe prawdopodobieństwo obecności takiej odpowiedzi u chorych, którym podawano boceprewir (RB w zakresie 1,45-1,99) i różnice te były istotne statystycznie ($p \leq 0,013$).

W badaniu *SPRINT-1* częstość SVR w grupach o 28-tygodniowym okresie leczenia wynosiła 56% i 54%, a w grupach 48-tygodniowych 75% i 67%, podczas gdy w grupie kontrolnej 38%. Różnice w stosunku do grupy kontrolnej wyniosły 19 (95% CI: 5; 32) punktów procentowych w grupie PR4/PRB24, 37

(95% CI: 25; 50) w PR4/PRB44, 29 (95% CI: 16; 42) w grupie PRB48 i 17 (95% CI: 3; 30) p.p. w PRB28 i były statystycznie znamienne. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR było większe w grupach o dłuższym okresie leczenia (48 vs 28 tygodni, zarówno dla porównania grup z okresem wprowadzającym, jak również bez tego okresu, jednak w drugim przypadku wynik nie był istotny).

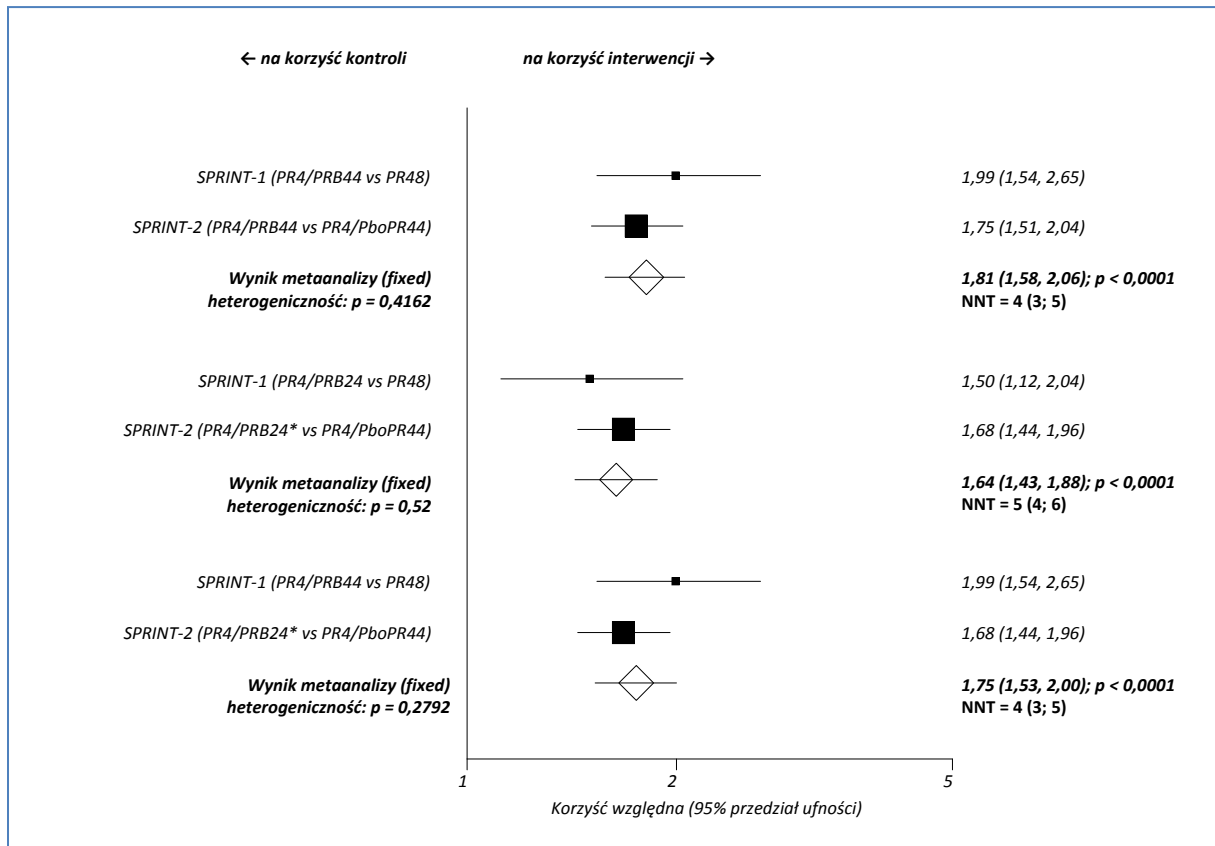
Dodatkowa analiza przeprowadzona w badaniu *SPRINT-2* na populacji mITT potwierdziła wyniki głównej analizy – dodanie boceprewiru do standardowej terapii wpływa na istotne ($p < 0,001$) zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania SVR u pacjentów. Z kolei porównanie odsetka chorych uzyskujących SVR w grupie PR4/PRB44 vs PR4/PRB24 nie wykazało znamienych różnic w prawdopodobieństwie uzyskania tego punktu końcowego, RR = 1,04 (95% CI: 0,94; 1,16). Biorąc pod uwagę, że czas leczenia w grupie PR4/PBR24 uzależniony był od uzyskiwanej odpowiedzi (RGT), należy zauważyć korzyść wynikającą z tego sposobu dawkowania, który potencjalnie jest w stanie zmniejszyć ilość podawanej łącznie substancji czynnej.

W grupie PR4/PBR24 (RGT, schemat najbardziej zgodny z zalecanym) prawdopodobieństwo uzyskania SVR było istotnie wyższe niż w przypadku chorych nie otrzymujących boceprewiru, korzyść względna dla tego porównania wyniosła 1,68 (95% CI: 1,44; 1,96), $p < 0,001$. Obliczony współczynnik NNT wskazuje, że włączenie do terapii boceprewiru u pięciu chorych, NNT = 5 (95% CI: 4; 6), wiązało się z osiągnięciem SVR u jednego dodatkowego pacjenta, w porównaniu do braku takiego postępowania.

W przypadku oceny skuteczności trójlekowej terapii z małą dawką rybawiryny (400-1000 mg dziennie, IdPRB48), nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w porównaniu z grupą stosującą dawkę standardową (800-1400 mg dziennie) w częstoci uzyskiwania SVR (oszacowane RB nie było istotne statystycznie).

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki przeprowadzonych metaanaliz dotyczących odsetka chorych uzyskujących SVR.

Wykres 67. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w poszczególnych grupach; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.



* jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia; 22% chorych było leczonych dłużej niż 28 tygodni.

W wyniku przeprowadzonych metaanaliz wykazano istotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia SVR u chorych, którym oprócz standardowej terapii podawano boceprewir. Oszacowana korzyść względna wyniosła 1,81 (95% CI: 1,58; 2,06) w grupie leczonej schematem PR4/PRB44 w porównaniu do kontroli bez bocepreviru. Wynik ten był istotny statystycznie ($p < 0,0001$). Lecząc czterech chorych z WZW C (genotyp 1) standardową terapią w skojarzeniu z boceprewirem przez 48 tygodni (PR4/PRB44) uzyskamy jeden przypadek trwałej odpowiedzi wirusologicznej więcej, niż gdybyśmy podawali samą standardową terapię w tym czasie, NNT = 4 (95% CI: 3; 5). Pozostałe dwie analizy potwierdziły ten wynik. Wszystkie metaanalizy wykonywane były modelem efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność danych z badań ($p = 0,4162$ dla głównego porównania, oraz $p = 0,52$ i $p = 0,2792$ odpowiednio dla kolejnych porównań).

2.7.4.1.1 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od rasy

W obydwu badaniach wykonano analizę częstości SVR w podgrupach wyróżnionych ze względu na rasę – czarnoskórzy pacjenci oraz chorzy o innym kolorze skóry. Wszelkie dane dotyczące tego porównania zamieszczono w tabeli poniżej, a wyniki znamienne przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 176. Odsetek chorych z SVR w podgrupach wyróżnionych ze względu na rasę; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Podgrupa pacjentów rasy czarnej					
SPRINT-1 [^]	PR4/PRB24	6/15 (40%)			3,20 (0,89; 12,63); NS*
	PR4/PRB44	8/15 (53%)	PR48	2/16 (13%)	4,27 (1,27; 16,18); NNT = 3 (2; 13)*
	PRB28	7/18 (39%)			3,11 (0,89; 12,15); NS*
	PRB48	4/14 (29%)			2,29 (0,57; 9,68); NS*
SPRINT-2	PR4/PRB24 ¹	22/52 (42%)	PR4/PboPR44	12/52 (23%)	1,83 (1,04; 3,33); NNT = 6 (3; 89)*; p = 0,04
	PR4/PRB44	29/55 (53%)			2,28 (1,35; 4,03); NNT = 4 (3; 9)*; p = 0,004
	PR4/PRB24 ¹	22/47 ^m (47%)	PR4/PboPR44	12/47 ^m (26%)	1,83 (1,05; 3,29); NNT = 5 (3; 57)*; p = 0,04
	PR4/PRB44	29/55 ^m (53%)			2,07 (1,23; 3,63); NNT = 4 (3; 13)*; p = 0,001
Podgrupa pacjentów rasy innej niż czarna					
SPRINT-1 [^]	PR4/PRB24	52/88 (59%)			1,41 (1,05; 1,91); NNT = 6 (4; 45)*
	PR4/PRB44	69/88 (78%)	PR48	37/88 (42%)	1,86 (1,44; 2,47); NNT = 3 (3; 5)*
	PRB28	51/89 (57%)			1,36 (1,01; 1,86); NNT = 7 (4; 207)*
	PRB48	65/89 (73%)			1,74 (1,33; 2,32); NNT = 4 (3; 7)*
SPRINT-2	PR4/PRB24 ¹	211/316 (67%)	PR4/PboPR44	125/311 (40%)	1,66 (1,43; 1,95); NNT = 4 (3; 6)*; p < 0,001
	PR4/PRB44	213/311 (68%)			1,70 (1,46; 2,00); NNT = 4 (3; 5)*; p < 0,001
	PR4/PRB24 ¹	211/303 ^m (70%)	PR4/PboPR44	125/297 ^m (42%)	1,65 (1,42; 1,93); NNT = 4 (3; 6)*; p < 0,001
	PR4/PRB44	213/299 ^m (71%)			1,69 (1,46; 1,98); NNT = 4 (3; 5)*; p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] pacjenci, którzy zakończyli terapię przed końcem ustalonego schematu wkraczali w 24-tygodniowy okres obserwacji (z ang. *follow-up*) i ci z niewykrywalnych stężeniem RNA HCV na końcu obserwacji byli wliczani do liczby chorych z SVR;

¹ jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

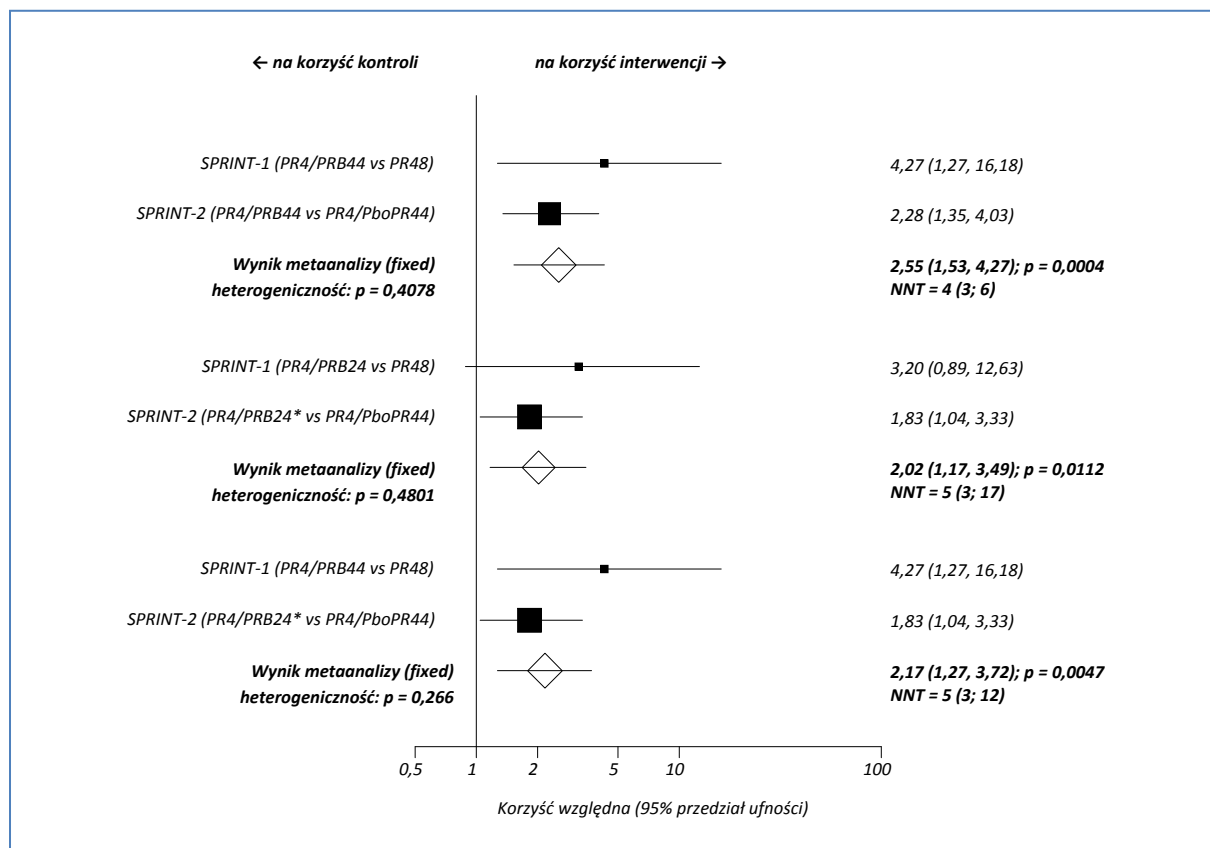
^m mITT – zmodyfikowana populacja ITT (chorzy, którzy ukończyli 4-tygodniowy okres wstępny i otrzymali ≥ 1 dawkę boceprewiru lub placebo).

Odsetek chorych z SVR w podgrupie pacjentów rasy innej niż czarna był podobny w badaniu *SPRINT-2* w grupach otrzymujących boceprewir (67% i 68%, odpowiednio w PR4/PRB24 i PR4/PRB44), podczas gdy wśród czarnoskórych chorych odsetki te wynosiły odpowiednio 42% i 53%, jednak w każdym przypadku częstość SVR była znamienne wyższa niż w grupie kontrolnej (PR4/PboPR44). Obliczone prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w obydwu podgrupach było istotnie większe (o więcej niż 50%) u chorych leczonych w skojarzeniu z boceprewirem, niż samą standardową terapią; wszystkie wyniki były istotne statystycznie ($p < 0,0001$ dla obliczeń w podgrupie chorych rasy innej niż czarna, $p \leq 0,04$ w podgrupie pacjentów czarnoskórych). Wyniki badania *SPRINT-1* potwierdzają uzyskane rezultaty w *SPRINT-2* – prawdopodobieństwo uzyskania SVR zarówno w podgrupie rasy czarnej, jak też innej niż czarna było większe u chorych z grup z boceprewirem niż w kontroli (w przypadku podgrupy rasy innej niż czarna wszystkie porównania były istotne statystycznie, natomiast w podgrupie rasy czarnej tylko wynik PR4/PRB44 vs PR48 był znamieny).

Wśród pacjentów rasy innej niż czarna, w badaniu *SPRINT-2*, którzy otrzymywali boceprewir i osiągnęli niewykrywalne stężenie RNA HCV do 8. tygodnia (60%) lub do 24. tygodnia (47%), SVR uzyskiwało 97% chorych z grupy PR4/PRB24 (którzy otrzymywali boceprewir przez 24 tygodnie i łącznie leczeni byli 28 tygodni) i 96% chorych z grupy PR4/PRB44 (którzy byli leczeni boceprewirem przez 44 tygodnie, a łączna długość terapii wynosiła 48 tygodni).

Dane z powyższych badań umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy prawdopodobieństwa wystąpienia SVR w podgrupie chorych rasy czarnej i innej niż czarna. Wyniki przedstawiają poniższe wykresy.

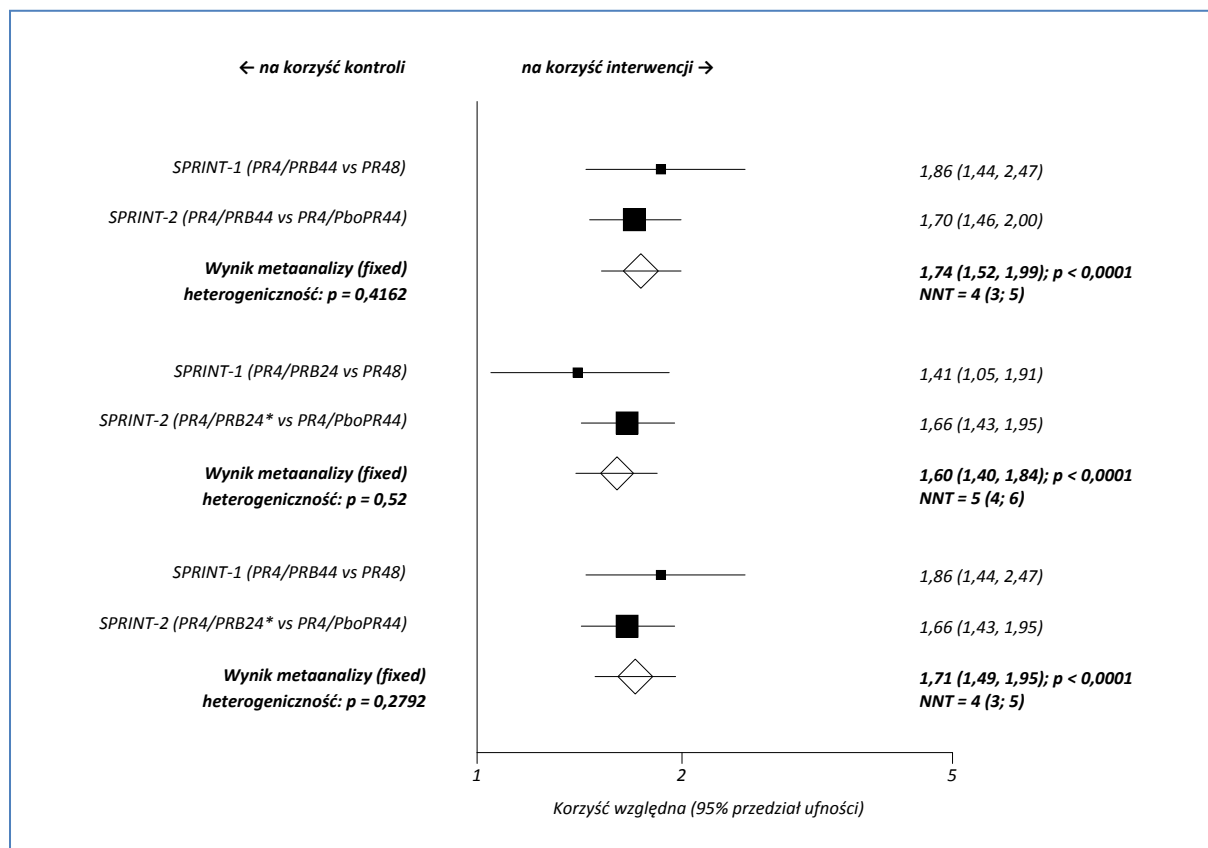
Wykres 68. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w poszczególnych grupach (podgrupa rasy czarnej); boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.



* jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia; 22% chorych było leczonych dłużej niż 28 tygodni.

Metaanalizy przeprowadzone w podgrupie pacjentów rasy czarnej wskazują, że prawdopodobieństwo uzyskania SVR jest znamienne ($p = 0,0004$ dla głównego porównania) większe u chorych leczonych boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią – oszacowana korzyść względna dla głównego porównania wyniosła 2,55 (95% CI: 1,53; 4,27). Lecząc czterech pacjentów zakażonych HCV-1 boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią przez 48 tygodni wg schematu PR4/PRB44 u jednego chorego więcej wystąpi SVR, niż w przypadku stosowania w tym czasie standardowej terapii, NNT = 4 (95% CI: 3; 6). Wyniki pozostałych metaanaliz były podobne. Każda z metaanaliz była wykonana modelem efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność danych z badań ($p = 0,4078$ dla głównego porównania).

Wykres 69. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w poszczególnych grupach (podgrupa rasy innej niż czarna); boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.



* jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia; 22% chorych było leczonych dłużej niż 28 tygodni.

Również metaanalizy przeprowadzone w podgrupie chorych rasy innej niż czarna wykazały istotnie ($p < 0,0001$ dla każdej z analiz) większe (o ponad 50%) prawdopodobieństwo wystąpienia SVR u pacjentów leczonych boceprewirem skojarzonym ze standardową terapią w porównaniu do chorych otrzymujących standardową terapię – dla głównego porównania RB = 1,74 (95% CI: 1,52; 1,99). Pozostałe metaanalizy potwierdziły ten wynik. Ze względu na nieznamienną heterogeniczność danych z badań ($p = 0,4162$ dla głównego porównania), do przeprowadzenia metaanaliz wykorzystano model efektów stałych.

2.7.4.1.2 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od czasu do pierwszego niewykrywalnego stężenia RNA HCV

W obydwu badaniach sprawdzano obecność stężenia RNA HCV na poszczególnych etapach leczenia. Przedstawiono również dane dotyczące odsetków chorych z SVR, którzy mieli niewykrywalne stężenie wirusa w poszczególnych punktach czasowych terapii. Tabela poniżej zawiera wszelkie dostępne dane z badań na ten temat. Statystycznie znamienne wyniki zaprezentowano pogrubioną czcionką.

Tabela 177. Odsetek chorych uzyskujących SVR w podgrupach wyróżnionych na podstawie czasu do pierwszego niewykrywalnego stężenia RNA HCV; boceprewir + standardowa terapia vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 4. tygodniu lub zmniejszone o ≥ 1 log IU/ml					
SPRINT-2	PR4/PRB24 ¹	203/252 (81%)	PR4/PboPR44	133/260 (51%)	1,57 (1,38; 1,81); NNT = 4 (3; 5)*; p < 0,001
	PR4/PRB44	200/254 (79%)			1,54 (1,35; 1,77): NNT = 4 (3; 6)*; p < 0,001
Redukcja RNA HCV w 4. tygodniu o < 1 log IU/ml					
SPRINT-2	PR4/PRB24 ¹	27/97 (28%)	PR4/PboPR44	3/83 (4%)	7,70 (2,63; 23,38); NNT = 5 (3; 7)*; p < 0,001
	PR4/PRB44	36/95 (38%)			10,48 (3,64; 31,41); NNT = 3 (3; 5)*; p < 0,001
Niewykrywalne stężenie RNA HCV w czasie ≤ 4 tygodni[^]					
SPRINT-1	PRB28	32/43 (74%)	PR48	8/8 (100%)	0,74 (0,62; 1,24); NS*
	PRB48	32/38 (84%)			0,84 (0,73; 1,39); NS*
SPRINT-2 ²	PR4/PRB24 ¹	17/19 (89%)	PR4/PboPR44	29/30 (97%)	0,93 (0,71; 1,09)*; p = 0,55
	PR4/PRB44	18/20 (90%)			0,93 (0,72; 1,10)*; p = 0,56
Niewykrywalne stężenie RNA HCV w czasie > 4, ale ≤ 12 tygodni[^]					
SPRINT-1	PR4/PRB24	4/19 (21%)	PR48	24/29 (83%)	0,25 (0,10; 0,54); NNH = 2 (2; 3)*
	PR4/PRB44	15/19 (79%)			0,95 (0,67; 1,27); NS*
	PRB28	26/42 (62%)			0,75 (0,55; 1,01); NS*
	PRB48	36/43 (84%)			1,01 (0,82; 1,31); NS*
Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 8. tygodniu³					
SPRINT-1	PR4/PRB24	54/66 (82%)	PR48	8/8 (100%)	0,86 (0,74; 1,34); NS*
	PR4/PRB44	62/66 (94%)			0,99 (0,89; 1,53); NS*
SPRINT-2	PR4/PRB24 ¹	184/208 (88%)	PR4/PboPR44	51/60 (85%)	1,04 (0,94; 1,20)*; p = 0,50
	PR4/PRB44	184/204 (90%)			1,06 (0,96; 1,23)*; p = 0,25

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Niewykrywalne stężenie RNA HCV w czasie > 12 tygodni[^]					
<i>SPRINT-1</i>	PR4/PRB24	0/1 (0%)			1,04 (0,11; 3,88); NS*
	PR4/PRB44	0/1 (0%)			1,04 (0,11; 3,88); NS*
	PRB28	0/3 (0%)	PR48	7/23 (30%)	0,45 (0,05; 2,55); NS*
	PRB48	1/6 (17%)			0,55 (0,09; 2,36); NS*
Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 8. do 24. tygodnia⁴					
<i>SPRINT-2</i>	PR4/PRB24 ¹	156/162 (96%)	PR4/PboPR44	40/43 (93%)	1,04 (0,97; 1,19)*; p = 0,40
	PR4/PRB44	155/161 (96%)			1,03 (0,97; 1,19)*; p = 0,40

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] czas leczenia peg-IFN α -2b i rybawiryną w grupie PR48 i boceprewirem w pozostałych grupach (w tygodniach);

¹ jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

² niewykrywalne RNA HCV w 4. tygodniu;

³ w badaniu *SPRINT-1* podano informację, że dokonywano pomiaru w 4. tygodniu leczenia boceprewirem, czyli w praktyce dla grup PR4/PRB24 i PR4/PRB44 był to pomiar w 8. tygodniu stosowania terapii (boceprewir włączano dopiero po 4 tygodniach okresu wprowadzającego);

⁴ wykrywalność RNA HCV w tygodniach 8. do 24. była oceniana tylko u pacjentów otrzymujących więcej niż 28 tygodni terapii; tylko 22% chorych (82/368) z grupy PR4/PRB24 było przydzielonych do 48-tygodniowego schematu leczenia;

NS nieistotnie statystycznie.

Spośród pacjentów, którzy szybko uzyskiwali niewykrywalne stężenie wirusa (do 12. tygodnia) bardzo duży odsetek chorych (ponad 80%) osiągał później trwałą odpowiedź wirusologiczną, bez względu na stosowany rodzaj terapii. Poszczególne grupy (leczone wyłącznie standardową terapią albo w skojarzeniu z boceprewirem) nie różniły się znamienne pod względem częstości występowania SVR (z wyjątkiem porównania grupy PR4/PRB24 z PR48 w badaniu *SPRINT-1* dla RNA HCV niewykrywalnego pomiędzy 4. a 12. tygodniem, gdzie korzyść względna wyniosła 0,25 [95% CI: 0,10; 0,54], a wynik był istotny statystycznie). Istotne różnice pomiędzy grupami otrzymującymi boceprewir a kontrolą bez tego leku wykazano w próbie klinicznej *SPRINT-2* dla oceny w 4. tygodniu leczenia. Zarówno u chorych z niewykrywalnym stężeniem wirusa lub jego redukcją o ≥ 1 log IU/ml oraz pacjentów z redukcją mniejszą niż 1 log IU/ml w tym punkcie czasowym, częstość występowania SVR była istotnie większa ($p < 0,001$) w grupach otrzymujących boceprewir w skojarzeniu ze standardową terapią, niż u pacjentów nie otrzymujących tego leku. W podgrupie pierwszej prawdopodobieństwo uzyskania w przyszłości SVR było o ponad 50% większe, natomiast w podgrupie chorych z redukcją RNA HCV o < 1 log IU/ml, oszacowane prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego było ponad 7-krotnie większe. Z kolei u pacjentów, którzy nie uzyskali niewykrywalnego RNA HCV w trakcie leczenia, nie wystąpiła później SVR (badanie *SPRINT-1*).

Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 4. tygodniu terapii nazywane jest szybką odpowiedzią wirusologiczną (RVR, z ang. *rapid virologic response*), przy czym w przypadku schematu leczenia z okresem wprowadzającym RVR ocenia się w 8. tygodniu leczenia, czyli 4 tygodnie po włączeniu boceprewiru. W badaniu *SPRINT-1* RVR była silnie związana z SVR we wszystkich grupach, w grupach o 28-tygodniowym czasie leczenia, 82% (54/66) chorych z grupy PR4/PRB24 i 74% (32/43) w grupie PRB28, którzy mieli RVR uzyskało SVR; w grupach 48-tygodniowych 94% (62/66) i 84% (32/38) chorych odpowiednio z grup PR4/PRB44 i PRB48 z niewykrywalnym RNA HCV w 4. tygodniu stosowania boceprewiru. Uzyskiwanie niewykrywalnego RNA HCV pomiędzy 4. a 12. tygodniem terapii boceprewirem również stanowiło czynnik predykcyjny wystąpienia SVR w 48-tygodniowych grupach.

Analiza związku zmniejszenia stężenia RNA HCV w okresie wstępnego leczenia z uzyskiwaną SVR wykazała w badaniu *SPRINT-1*, że SVR występowała częściej u chorych z większą redukcją RNA HCV w tym czasie. Występowanie SVR u pacjentów ze zmniejszeniem stężenia RNA HCV o $< 1,5$ log w stosunku do wartości wyjściowej było obserwowane częściej w grupie otrzymującej trójlekową terapię przez 44 tygodnie (PRB44), niż w grupie leczonej trójlekową terapią przez 24 tygodnie. U chorych ze zmniejszeniem RNA HCV > 1 log w stosunku do wartości wyjściowej, podczas wstępnej terapii, odnotowano 55% (95% CI: 32%; 76%) SVR w grupie PR4/PRB44.

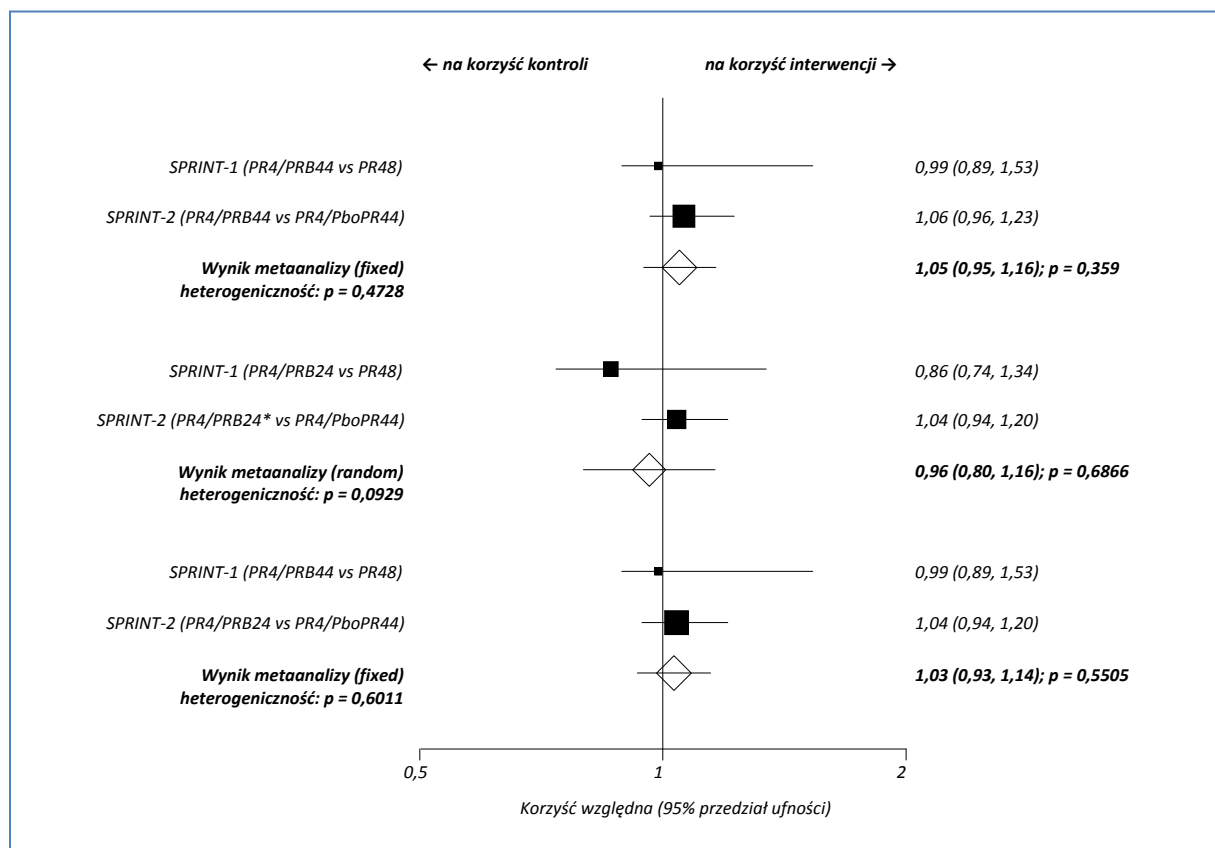
W próbie *SPRINT-2* 24-tygodniowa wstępna faza leczenia (*lead-in*), w czasie którego przyjmowano peg-IFN i rybawirynę, umożliwił oszacowanie odpowiedzi na leczenie peg-IFN i jego związek z wystąpieniem SVR. W 4. tygodniu 23% chorych rasy innej niż czarna i 38% czarnoskórych pacjentów uzyskało redukcję stężenia RNA HCV o < 1 log IU/ml, co wiązało się z mniejszą częstością wystąpienia SVR, niż w przypadku redukcji o ≥ 1 log IU/ml. Bez względu na wielkość redukcji stężenia RNA HCV w 4. tygodniu leczenia (o $<$ czy też \geq niż 1 log IU/ml), częstość SVR była istotnie większa w grupach otrzymujących boceprewir niż w grupie kontrolnej (PR4/PboPR44). W publikacji podano informację, że odsetek chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 8. tygodniu był duży – około 3 razy większy w grupach z boceprewirem niż w grupie kontrolnej (nie przedstawiono danych liczbowych). W tym punkcie czasowym pacjenci otrzymywali boceprewir lub placebo przez 4 tygodnie, a peg-IFN i rybawirynę przez 8 tygodni.

W badaniu *SPRINT-2* w grupie PR4/PRB24 łącznie 22% chorych z wykrywalnym RNA HCV pomiędzy 8. a 24. tygodniem było leczonych dłużej niż 28 tygodni. Wśród pacjentów, u których RNA HCV było nadal wykrywalne w 8. tygodniu, częstość SVR wyniosła 74% w grupie PR4/PRB24 (po 24 tygodniach otrzymywania boceprewiru), podobnie jak w grupie PR4/PRB44 (po 44-tygodniowej terapii boceprewirem). Ogółem, w okresie od 8. do 24. tygodnia odsetek chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV wyniósł 96% w grupie leczonej schematem RGT oraz w grupie PR4/PRB44, w porównaniu do

93% w grupie kontrolnej: $RB = 1,04$ (95% CI: 0,97; 1,19), $p = 0,40$ oraz $RB = 1,03$ (95% CI: 0,97; 1,19) $p = 0,40$, odpowiednio.

Poniżej na wykresie przedstawiono wyniki metaanaliz danych dotyczących odsetka pacjentów z niewykrywalnym stężeniem wirusa w 8. tygodniu terapii (czyli 4 tygodnie po wprowadzeniu boceprewiru/placebo), u których stwierdzono trwałą odpowiedź wirusologiczną.

Wykres 70. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR u chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w 8. tygodniu leczenia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.



* jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia; 22% chorych było leczonych dłużej niż 28 tygodni.

Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR u chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w 8. tygodniu leczenia u chorych z grup stosujących boceprewir w skojarzeniu ze standardową terapią przez 48 tygodni w schemacie PR4/PRB44 z kontrolą leczoną tak samo długo, ale bez boceprewiru, wyniosło 1,05 (95% CI: 0,95; 1,16), ale wynik ten nie był istotny statystycznie ($p = 0,359$). Z uwagi na nieistotną heterogeniczność danych ($p = 0,4728$), do przeprowadzenia obliczeń posłużono się modelem efektów stałych. Uzyskane w wyniku analizy wrażliwości różnice pomiędzy grupami również nie były istotne statystycznie. Jedną analizę wrażliwości wykonano z użyciem modelu efektów losowych, a drugą stosując model efektów stałych, ponieważ w pierwszym przypadku dane z badań miały

istotną heterogeniczność ($p = 0,0929$), a w drugim nie była ona znamienne ($p = 0,6011$). W przypadku zaniku wirerii w 8 tygodniu terapii, prawdopodobieństwo uzyskania SVR jest podobne u tych chorych, bez względu na rodzaj leczenia. Niemniej prawdopodobieństwo zaniku wirerii było wyższe w grupie z boceprewirem (patrz dalej).

2.7.4.1.3 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od wyróżnionej podgrupy

Wyniki badania *SPRINT-1*

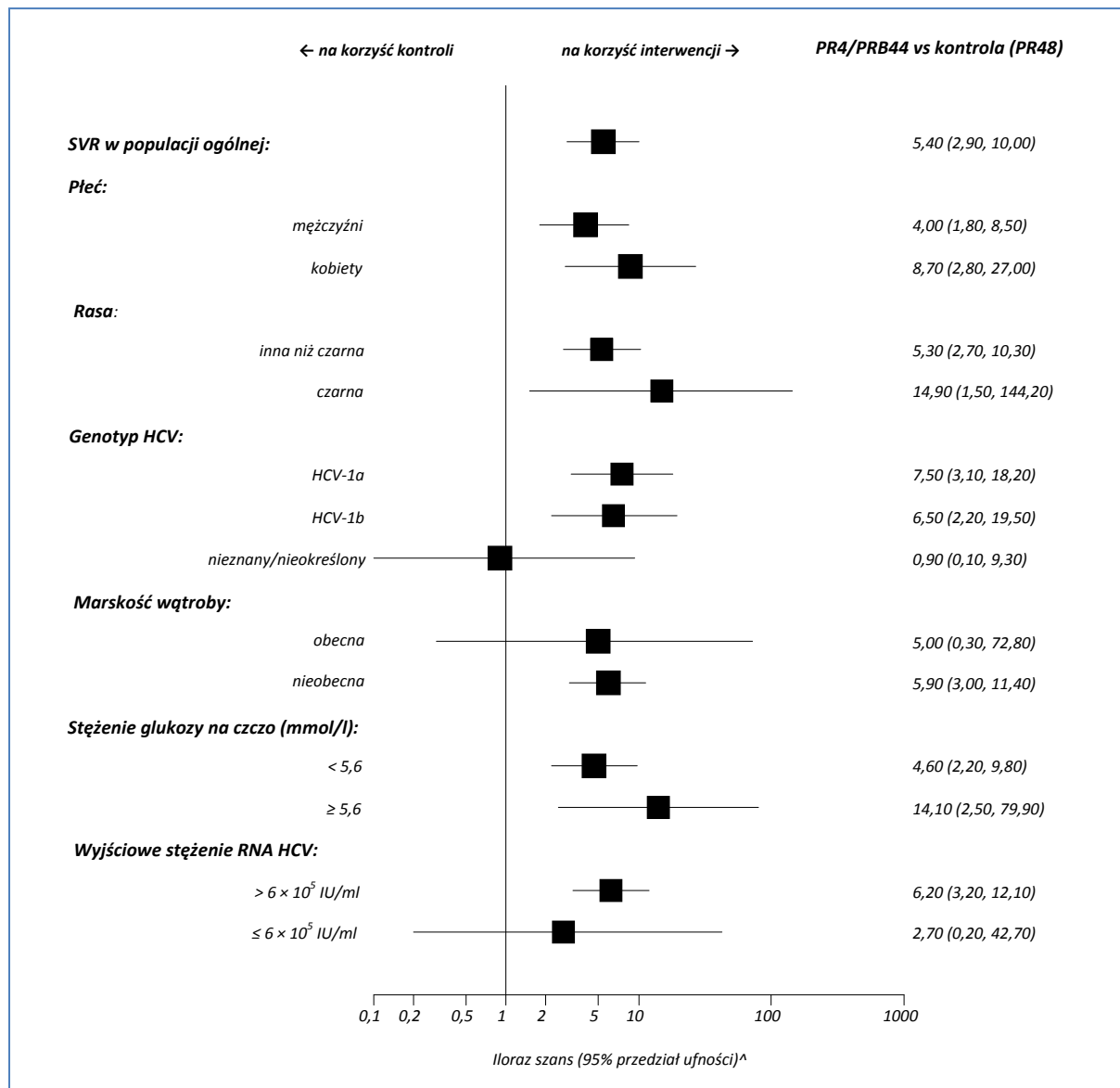
W próbie klinicznej *SPRINT-1* badano również szansę wystąpienia SVR u chorych z grupy zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego (PR4/PRB44) w porównaniu do kontroli (PR48) w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych danych pacjentów, takich jak płeć, rasa, podtyp genotypu HCV, badanie histologiczne wątroby, stężenie glukozy na czczo, a także wyjściowe stężenie RNA HCV. Parametr ten (iloraz szans) oraz przedziały ufności obliczane były przez autorów za pomocą wieloczynnikowego logistycznego modelu regresji z uwzględnieniem dopasowania ze względu na czynniki stratyfikacyjne (rasa i status obecności marskości wątroby). Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono zbiorczo poniżej w postaci tabeli oraz na wykresie.

Tabela 178. Odsetek chorych uzyskujących SVR w poszczególnych podgrupach; grupa PR4/PRB44 vs grupa kontrolna (PR48); badanie *SPRINT-1*.

Podgrupa	Interwencja		Komparator		OR (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
SVR w populacji ogólnej	PR4/PRB44	77/103 (75%)	PR48	39/104 (38%)	5,4 (2,9; 10,0)
Płeć					
mężczyźni	PR4/PRB44	41/58 (71%)	PR48	28/70 (40%)	4,0 (1,8; 8,5)
kobiety		36/45 (80%)		11/34 (32%)	8,7 (2,8; 27,0)
Rasa					
inna niż czarna	PR4/PRB44	69/88 (78%)	PR48	37/88 (42%)	5,3 (2,7; 10,3)
czarna		8/15 (53%)		2/16 (13%)	14,9 (1,5; 144,2)
Genotyp HCV					
HCV-1a	PR4/PRB44	43/60 (72%)	PR48	16/53 (30%)	7,5 (3,1; 18,2)
HCV-1b		29/35 (83%)		17/42 (41%)	6,5 (2,2; 19,5)
nieznany/nieokreślony		5/8 (63%)		6/9 (67%)	0,9 (0,1; 9,3)

Podgrupa	Interwencja		Komparator		OR (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Marskość wątroby					
obecna	PR4/PRB44	3/6 (50%)	PR48	2/8 (25%)	5,0 (0,3; 72,8)
nieobecna		74/97 (76%)		37/96 (39%)	5,9 (3,0; 11,4)
Stężenie glukozy na czczo					
< 5,6	PR4/PRB44	53/71 (75%)	PR48	28/69 (41%)	4,6 (2,2; 9,8)
> 5,6		19/22 (86%)		9/25 (36%)	14,1 (2,5; 79,9)
Wyjściowe stężenie RNA HCV					
$> 6 \times 10^5$ IU/ml	PR4/PRB44	67/92 (73%)	PR48	30/93 (32%)	6,2 (3,2; 12,1)
$\leq 6 \times 10^5$ IU/ml		10/11 (91%)		9/11 (89%)	2,7 (0,2; 42,7)

Wykres 71. Szansa wystąpienia SVR w poszczególnych podgrupach; grupa PR4/PRB44 vs grupa kontrolna (PR48); badanie SPRINT-1.



^ w badaniu SPRINT-1 OR i 95% CI obliczane były za pomocą wieloczynnikowego logistycznego modelu regresji z uwzględnieniem dopasowania ze względu na czynniki stratyfikacyjne (rasa i status obecności marskości wątroby).

Dla większości wyróżnionych podgrup, szansa wystąpienia SVR była statystycznie znacznie większa w grupie PR4/PRB44 w porównaniu do kontroli bez boceprewiru (PR48); wyjątkiem były wyniki uzyskane w podgrupach chorych z marskością wątroby, wyjściowym stężeniem RNA HCV $\leq 6 \times 10^5$ IU/ml i nieokreślonym podtypem genotypu HCV, dla których nie wykazano istotnych różnic (przy czym dla pierwszych dwóch OR było większe dla grupy z telaprewirem). W grupie kontrolnej chorzy rasy czarnej i z marskością wątroby rzadziej uzyskiwali SVR niż chorzy rasy innej niż czarna oraz bez marskości wątroby. Częstość SVR u pacjentów rasy czarnej w grupie kontrolnej (PR48) wyniosła 13% (2/16) i 53% (8/15) u pacjentów leczonych boceprewirem przez 44 tygodnie (PR4/PRB44). Wśród pacjentów

z marskością wątroby SVR odnotowano u 50% chorych (3/6) z grupy PR4/PRB44, natomiast w grupie kontrolnej u 25% (2/8), OR = 5,0 (95% CI: 0,3; 72,8).

W badaniu tym podano również informację, że odnotowano większe odsetki chorych uzyskujących SVR w podgrupie z niedokrwistością (stężenie hemoglobiny < 10 g/dl), bez względu na grupę. Stosowanie epoetyny α było dozwolone, przyjmowało ją 40% pacjentów (236/595). Wykazano, że używanie tego leku u chorych z niedokrwistością korelowało ze zwiększoną częstością SVR.

Wyjściowa liczba płytek (wartość standaryzowana przez transformację danych) była istotnie związana z uzyskaniem SVR w późniejszym czasie. U chorych z grup z boceprewirem (łącznie dla wszystkich grup) prawdopodobieństwo uzyskania SVR było istotnie większe niż w grupie kontrolnej dla większości wyróżnionych podgrup wyjściowej liczby płytek krwi (< 169,5; 169,5 do < 237,4; 237,5 do < 305,4 $\times 10^3$), jedynie w podgrupie o liczbie płytek krwi $\geq 305,4 \times 10^3$ prawdopodobieństwo było mniejsze w grupach z boceprewirem, ale wynik nie był statystycznie znamienne.

Wyniki badania *SPRINT-2*

Poniżej na wykresie zaprezentowano wyniki prawdopodobieństwa uzyskania SVR na podstawie wyjściowych charakterystyk w grupach z boceprewirem (PR4/PRB44 i PR4/PRB24) w porównaniu do grupy kontrolnej bez tego leku. Informacje o analizie SVR w podgrupie chorych wyróżnionych na podstawie genotypu IL28B zaczerpnięto z doniesienia konferencyjnego *Poordad 2011a*. Dane wykorzystane w obliczeniach oraz ich wyniki zestawiono również w tabeli poniżej, pogrubioną czcionką zaznaczając znamienne statystycznie wyniki.

Tabela 179. Odsetek chorych z SVR wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk, badanie *SPRINT-2*.

Charakterystyka wyjściowa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
SVR w populacji ogólnej	PR4/PRB44	242/366 (66,1%)	PR4/PboPR44	137/363 (37,7%)	1,75 (1,51; 2,04); NNT = 4 (3; 5)
	PR4/PRB24 ¹	233/368 (63,3%)			1,68 (1,44; 1,96); NNT = 4 (4; 6)
Rasa czarna	PR4/PRB44	29/55 (52,7%)	PR4/PboPR44	12/52 (23,1%)	2,28 (1,35; 4,03); NNT = 4 (3; 9)
	PR4/PRB24 ¹	22/52 (42,3%)			1,83 (1,04; 3,33); NNT = 6 (3; 89)
Rasa inna niż czarna	PR4/PRB44	213/311 (68,5%)	PR4/PboPR44	125/311 (40,2%)	1,70 (1,46; 2,00); NNT = 4 (3; 5)
	PR4/PRB24 ¹	211/316 (66,8%)			1,66 (1,43; 1,95); NNT = 4 (3; 6)

Charakterystyka wyjściowa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Niskie wyjściowe stężenie RNA HCV	PR4/PRB44	45/53 (84,9%)	PR4/PboPR44	35/55 (63,6%)	1,33 (1,07; 1,72); NNT = 5 (3; 21)
	PR4/PRB24 ¹	41/54 (75,9%)			1,19 (0,93; 1,56); NS
Wysokie wyjściowe stężenie RNA HCV	PR4/PRB44	197/313 (62,9%)	PR4/PboPR44	102/308 (33,1%)	1,90 (1,59; 2,28); NNT = 4 (3; 5)
	PR4/PRB24 ¹	192/314 (61,1%)			1,85 (1,54; 2,22); NNT = 4 (3; 5)
Mężczyźni	PR4/PRB44	145/221 (65,6%)	PR4/PboPR44	72/206 (35,0%)	1,88 (1,53; 2,33); NNT = 4 (3; 5)
	PR4/PRB24 ¹	149/229 (65,1%)			1,86 (1,52; 2,31); NNT = 4 (3; 5)
Kobiety	PR4/PRB44	97/145 (66,9%)	PR4/PboPR44	65/157 (41,4%)	1,62 (1,30; 2,02); NNT = 4 (3; 7)
	PR4/PRB24 ¹	84/139 (60,4%)			1,46 (1,16; 1,84); NNT = 6 (4; 14)
Wiek ≤ 40 lat	PR4/PRB44	41/59 (69,5%)	PR4/PboPR44	35/67 (52,2%)	1,33 (1,00; 1,79); NNT = 6 (3; 1530)
	PR4/PRB24 ¹	37/51 (72,5%)			1,39 (1,04; 1,86); NNT = 5 (3; 40)
Wiek > 40 lat	PR4/PRB44	201/307 (65,5%)	PR4/PboPR44	102/296 (34,5%)	1,90 (1,60; 2,28); NNT = 4 (3; 5)
	PR4/PRB24 ¹	196/317 (61,8%)			1,79 (1,51; 2,15); NNT = 4 (3; 6)
Masa ciała < 75 kg	PR4/PRB44	83/131 (63,4%)	PR4/PboPR44	67/146 (45,9%)	1,38 (1,11; 1,73); NNT = 6 (4; 18)
	PR4/PRB24 ¹	82/131 (62,6%)			1,36 (1,10; 1,71); NNT = 6 (4; 21)
Masa ciała ≥ 75 kg	PR4/PRB44	159/235 (67,7%)	PR4/PboPR44	70/217 (32,3%)	2,10 (1,71; 2,61); NNT = 3 (3; 4)
	PR4/PRB24 ¹	151/237 (63,7%)			1,98 (1,60; 2,46); NNT = 4 (3; 5)
BMI ≤ 25	PR4/PRB44	83/123 (67,5%)	PR4/PboPR44	60/129 (46,5%)	1,45 (1,17; 1,82); NNT = 5 (4; 12)
	PR4/PRB24 ¹	59/101 (58,4%)			1,26 (0,98; 1,61); NS
BMI > 25 - 30	PR4/PRB44	90/138 (65,2%)	PR4/PboPR44	49/148 (33,1%)	1,97 (1,53; 2,57); NNT = 4 (3; 5)
	PR4/PRB24 ¹	129/173 (74,6%)			2,25 (1,78; 2,90); NNT = 3 (2; 4)
BMI > 30	PR4/PRB44	69/105 (65,7%)	PR4/PboPR44	28/86 (32,6%)	2,02 (1,47; 2,86); NNT = 4 (3; 6)
	PR4/PRB24 ¹	45/94 (47,9%)			1,47 (1,02; 2,14); NNT = 7 (4; 109)
Wyjściowa liczba płytek krwi ≤ 1,5	PR4/PRB44	20/38 (52,6%)	PR4/PboPR44	8/28 (28,6%)	1,84 (1,00; 3,65); NS

Charakterystyka wyjściowa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
× 10 ⁵ /μl	PR4/PRB24 ¹	19/34 (55,9%)			1,96 (1,06; 3,87); NNT = 4 (3; 43)
Wyjściowa liczba płytek krwi 1,5 do 2 × 10 ⁵ /μl	PR4/PRB44	45/72 (62,5%)	PR4/PboPR44	26/53 (49,1%)	1,27 (0,93; 1,80); NS
	PR4/PRB24 ¹	35/58 (60,3%)			1,23 (0,88; 1,76); NS
Wyjściowa liczba płytek krwi > 2 × 10 ⁵ /μl	PR4/PRB44	177/256 (69,1%)	PR4/PboPR44	103/282 (36,5%)	1,89 (1,60; 2,26); NNT = 4 (3; 5)
	PR4/PRB24 ¹	179/276 (64,9%)			1,78 (1,49; 2,13); NNT = 4 (3; 5)
Wynik Metavir 0,1,2	PR4/PRB44	211/313 (67,4%)	PR4/PboPR44	123/328 (37,5%)	1,80 (1,54; 2,12); NNT = 4 (3; 5)
	PR4/PRB24 ¹	213/319 (66,8%)			1,78 (1,52; 2,10); NNT = 4 (3; 5)
Wynik Metavir 3 lub 4	PR4/PRB44	22/42 (52,4%)	PR4/PboPR44	9/24 (37,5%)	1,40 (0,81; 2,62); NS
	PR4/PRB24 ¹	14/34 (41,2%)			1,10 (0,59; 2,16); NS
Wyjściowe stężenie wątroby 0%	PR4/PRB44	70/108 (64,8%)	PR4/PboPR44	57/128 (44,5%)	1,46 (1,15; 1,86); NNT = 5 (4; 14)
	PR4/PRB24 ¹	75/107 (70,1%)			1,57 (1,26; 1,99); NNT = 4 (3; 8)
Wyjściowe stężenie wątroby > 0%	PR4/PRB44	163/247 (66,0%)	PR4/PboPR44	75/224 (33,5%)	1,97 (1,61; 2,43); NNT = 4 (3; 5)
	PR4/PRB24 ¹	152/246 (61,8%)			1,85 (1,50; 2,29); NNT = 4 (3; 6)
Obecna wyjściowo marskość wątroby	PR4/PRB44	10/24 (41,7%)	PR4/PboPR44	6/13 (46,2%)	0,90 (0,44; 2,01); NS
	PR4/PRB24 ¹	5/16 (31,3%)			0,68 (0,27; 1,70); NS
Brak wyjściowej marskości wątroby	PR4/PRB44	223/331 (67,4%)	PR4/PboPR44	126/339 (37,2%)	1,81 (1,55; 2,13); NNT = 4 (3; 5)
	PR4/PRB24 ¹	222/337 (65,9%)			1,77 (1,52; 2,08); NNT = 4 (3; 5)
Genotyp HCV nieznan	PR4/PRB44	31/46 (67,4%)	PR4/PboPR44	24/60 (40,0%)	1,68 (1,17; 2,47); NNT = 4 (3; 13)
	PR4/PRB24 ¹	38/55 (69,1%)			1,73 (1,22; 2,51); NNT = 4 (3; 10)
Genotyp HCV-1a	PR4/PRB44	118/187 (63,1%)	PR4/PboPR44	62/177 (35,0%)	1,80 (1,44; 2,28); NNT = 4 (3; 6)
	PR4/PRB24 ¹	106/179 (59,2%)			1,69 (1,34; 2,15); NNT = 5 (3; 8)
Genotyp HCV-1b	PR4/PRB44	93/133 (69,9%)	PR4/PboPR44	51/126 (40,5%)	1,73 (1,37; 2,21); NNT = 4 (3; 6)
	PR4/PRB24 ¹	89/134 (66,4%)			1,64 (1,30; 2,11); NNT = 4 (3; 8)

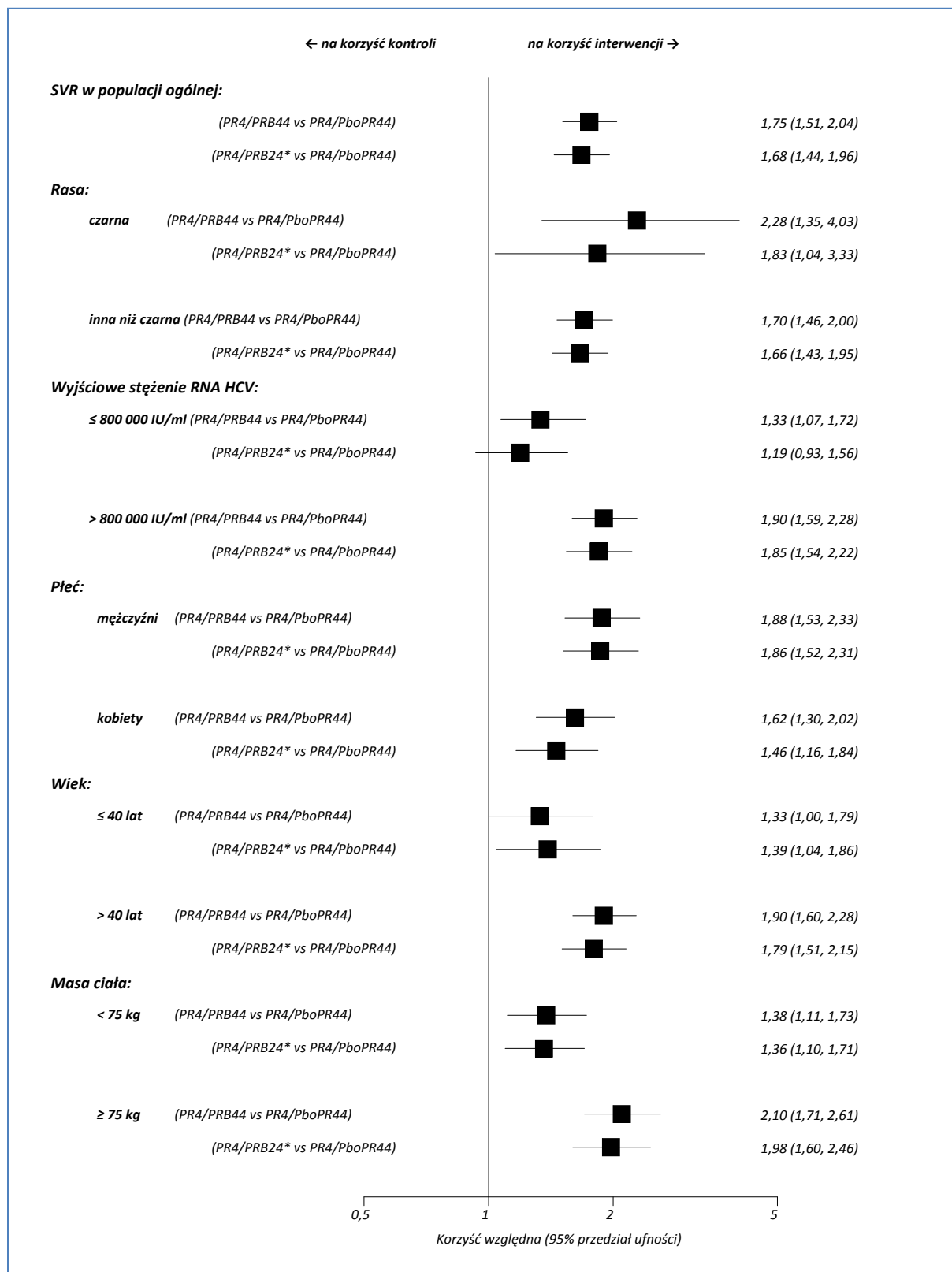
Charakterystyka wyjściowa	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Wyjściowo podwyższone stężenie ALT	PR4/PRB44	192/281 (68,3%)	PR4/PboPR44	98/269 (36,4%)	1,88 (1,58; 2,25); NNT = 4 (3; 5)
	PR4/PRB24 ¹	187/293 (63,8%)			1,75 (1,47; 2,11); NNT = 4 (3; 6)
Brak wyjściowo podwyższonego stężenia ALT	PR4/PRB44	50/85 (58,8%)	PR4/PboPR44	39/94 (41,5%)	1,42 (1,06; 1,92); NNT = 6 (4; 39)
	PR4/PRB24 ¹	46/75 (61,3%)			1,48 (1,10; 2,01); NNT = 6 (3; 22)
Region: Ameryka północna	PR4/PRB44	178/270 (65,9%)	PR4/PboPR44	89/254 (35,0%)	1,88 (1,57; 2,28); NNT = 4 (3; 5)
	PR4/PRB24 ¹	169/277 (61,0%)			1,74 (1,44; 2,12); NNT = 4 (3; 6)
Region: Europa/Amerika łacińska	PR4/PRB44	64/96 (66,7%)	PR4/PboPR44	48/109 (44,0%)	1,51 (1,18; 1,97); NNT = 5 (3; 12)
	PR4/PRB24 ¹	64/91 (70,3%)			1,60 (1,25; 2,07); NNT = 4 (3; 8)
Genotyp IL28B: CC	PR4/PRB44	44/55 (80%)	PR4/PboPR44	50/64 (78%)	1,02 (0,84; 1,24)*; NS
	PR4/PRB24 ¹	63/77 (82%)			1,05 (0,89; 1,26)*; NS
Genotyp IL28B: CT	PR4/PRB44	82/115 (71%)	PR4/PboPR44	33/116 (28%)	2,51 (1,86; 3,45)*; NNT = 3 (2; 4)*
	PR4/PRB24 ¹	67/103 (65%)			2,29 (1,67; 3,18)*; NNT = 3 (3; 5)*
Genotyp IL28B: TT	PR4/PRB44	26/44 (59%)	PR4/PboPR44	10/37 (27%)	2,19 (1,27; 4,01)*; NNT = 4 (2; 10)*
	PR4/PRB24 ¹	23/42 (55%)			2,03 (1,15; 3,75)*; NNT = 4 (3; 17)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

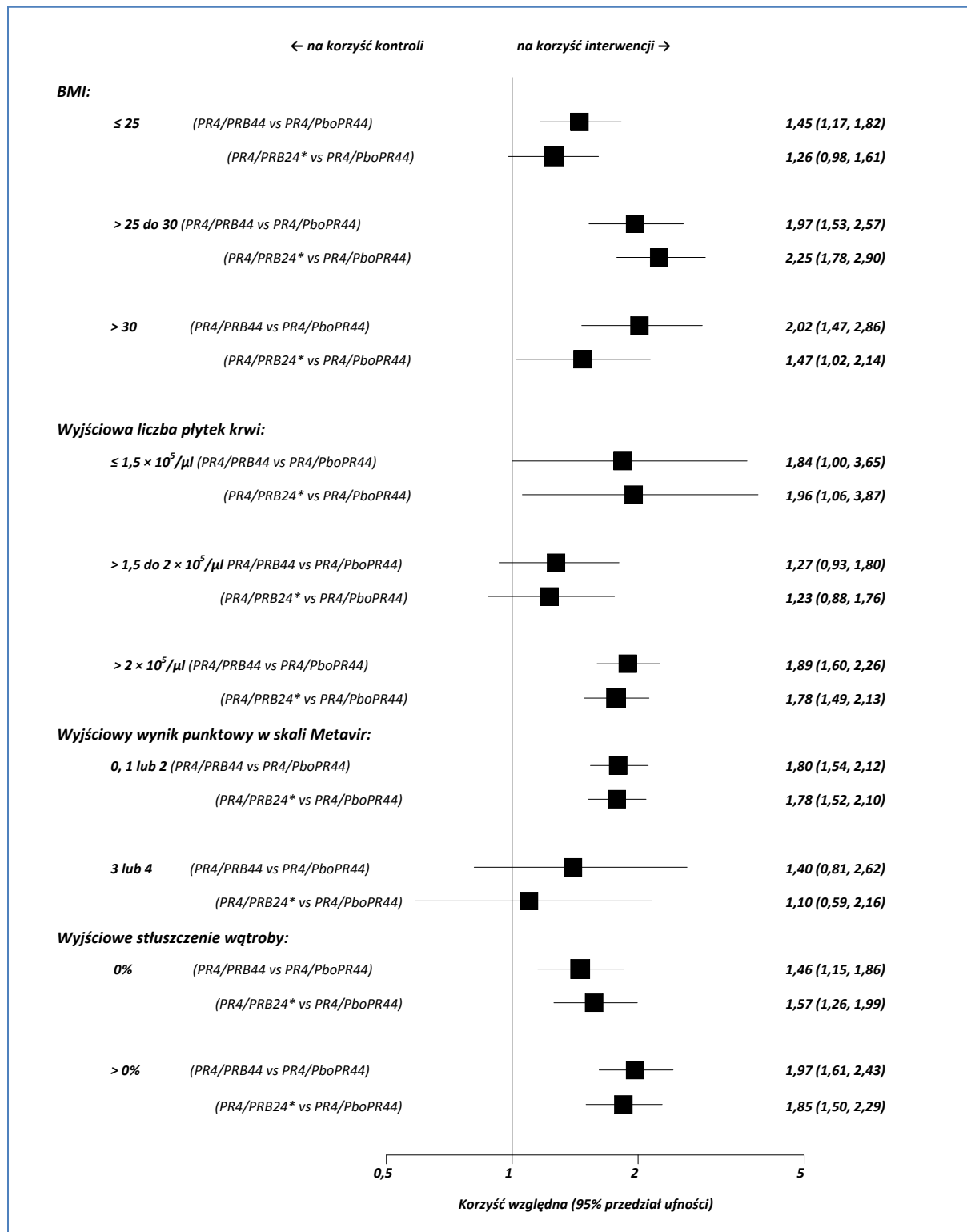
NS nieistotnie statystycznie.

Wykres 72. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w podgrupie wyróżnionej na podstawie charakterystyki wyjściowej chorych (rasa, stężenie RNA HCV, płeć, wiek, masa ciała); boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.



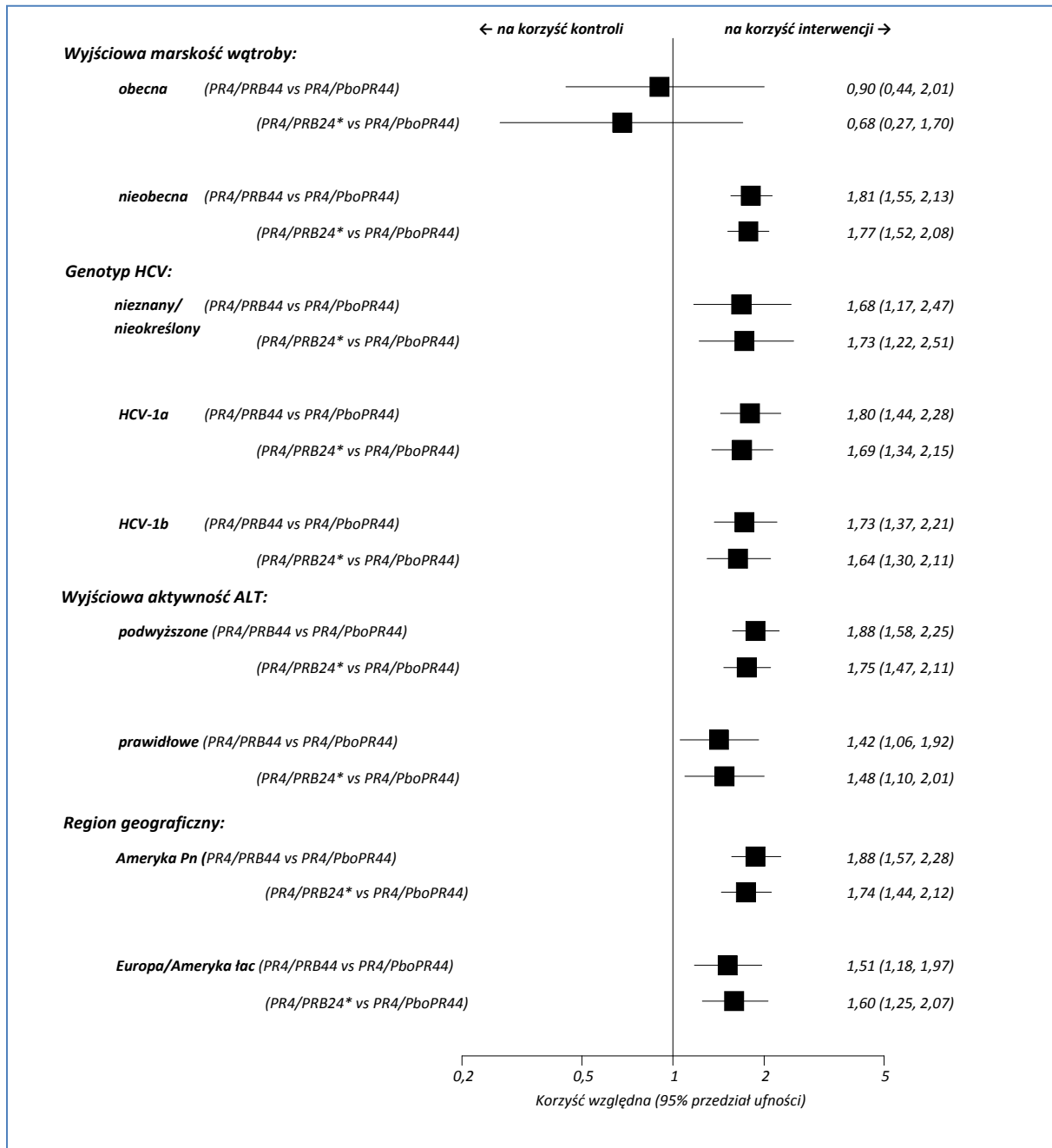
* jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia; 22% chorych było leczonych dłużej niż 28 tygodni.

Wykres 73. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w podgrupie wyróżnionej na podstawie charakterystyki wyjściowej chorych (rasa, stężenie RNA HCV, płeć, wiek, masa ciała); boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.



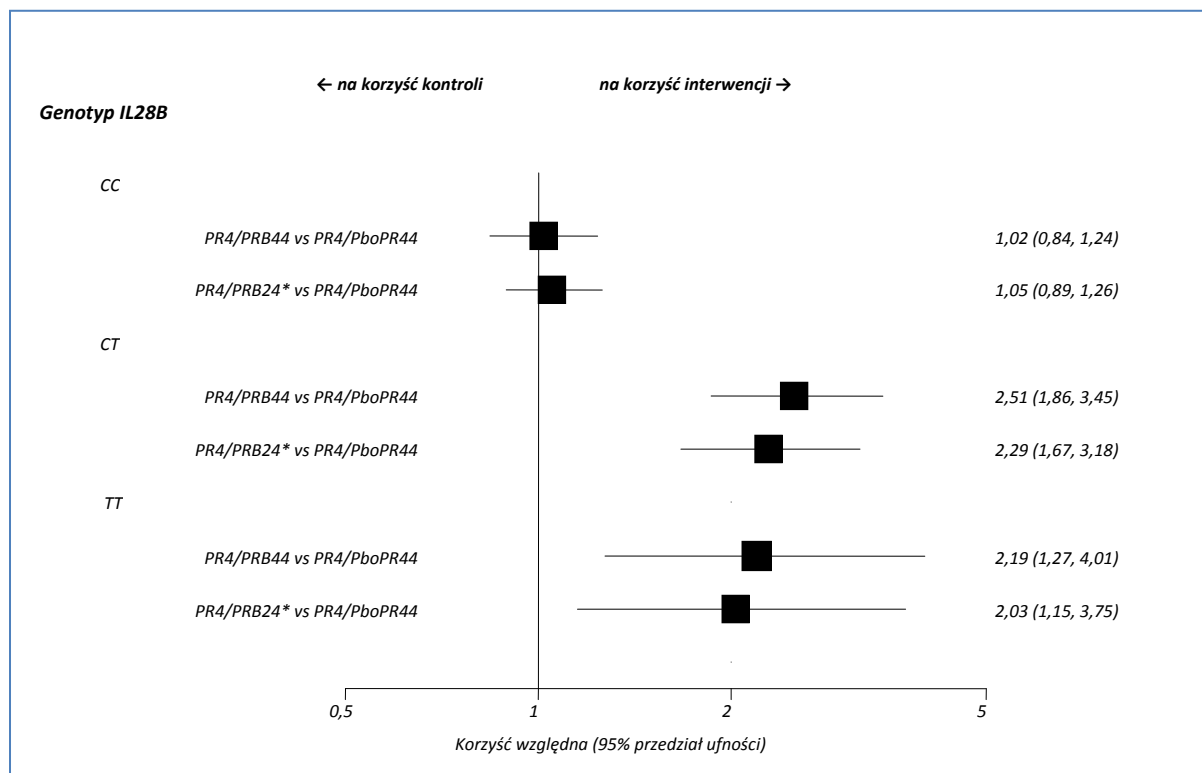
* jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia; 22% chorych było leczonych dłużej niż 28 tygodni.

Wykres 74. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w podgrupie wyróżnionej na podstawie charakterystyki wyjściowej chorych (marskość wątroby, genotyp HCV, stęż. ALT, stosowanie statyn, region); boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.



* jeśli RNA HCV wykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia; 22% chorych było leczonych dłużej niż 28 tygodni.

Wykres 75. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w podgrupie wyróżnionej na podstawie charakterystyki wyjściowej chorych (genotyp IL28B); boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.



* jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia; 22% chorych było leczonych dłużej niż 28 tygodni.

Dla większości podgrup wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk wykazano istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia SVR u pacjentów leczonych terapią skojarzoną z boceprewirem (bez względu na schemat leczenia) w porównaniu do chorych otrzymujących wyłącznie standardową terapią (peg-interferon i rybawiryna). W przypadku porównania dla podgrup chorych z liczbą płytek krwi w zakresie $1,5$ do $2 \times 10^5/\mu\text{l}$, z wyjściowym wynikiem 3 lub 4 w skali Metavir, z marskością wątroby, genotypem IL28B CC, a także dla porównania schematu leczenia PR4/PRB24 vs kontrola w obrębie podgrupy z niskim wyjściowym stężeniem RNA wirusowego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Niezależnie od genotypu wirusa HCV, stosowanie boceprewiru dawało istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania SVR w porównaniu do leczenia przy pomocy standardowego schematu. W podgrupie chorych z obecną marskością wątroby, w schemacie zgodnym z zalecanym (PR4/PRB44), prawdopodobieństwo uzyskania SVR nie było znamiennie wobec grupy kontrolnej: RB = 0,90 (95% CI: 0,40; 2,01).

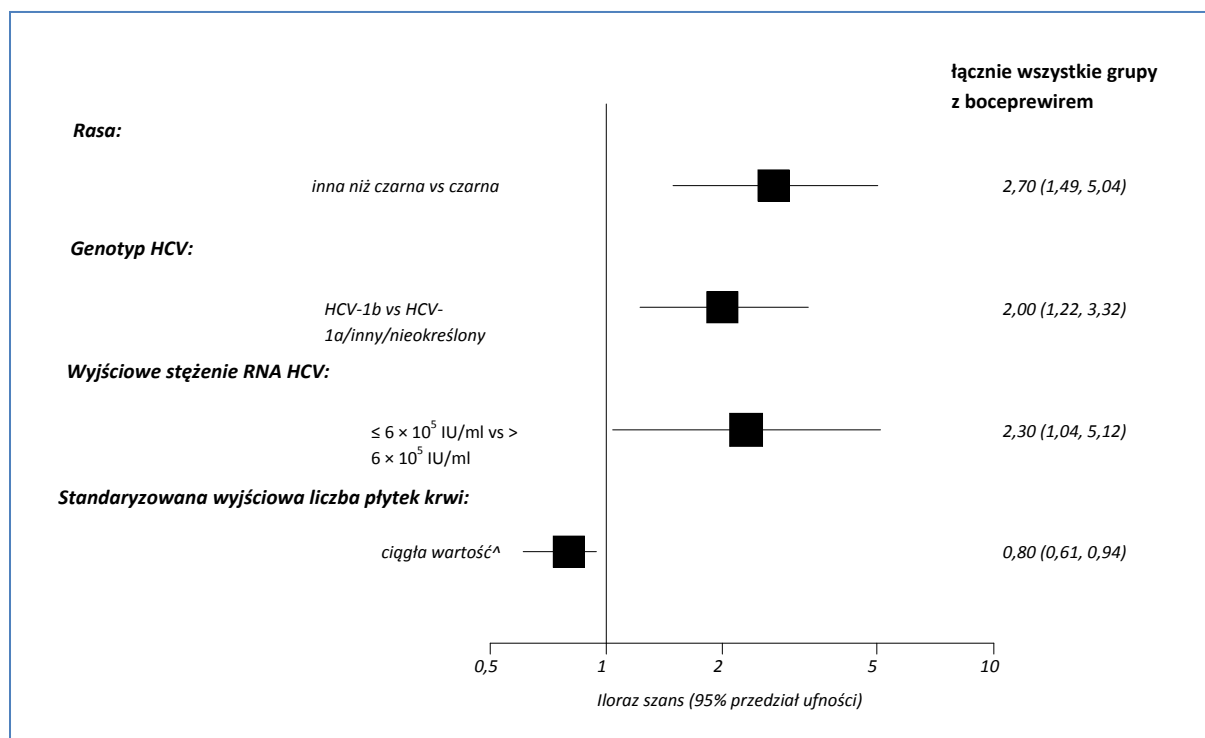
2.7.4.1.4 Czynniki predykcyjne trwałej odpowiedzi wirusologicznej

W obydwu badaniach, *SPRINT-1* *SPRINT-2*, przeprowadzono wieloczynnikowe analizy mające na celu zidentyfikowanie czynników predykcyjnych uzyskania SVR. Autorzy publikacji otrzymane wyniki za-

prezentowali za pomocą ilorazów szans uzyskania SVR w obrębie podgrup wyróżnionych z całej populacji chorych włączonych do badania.

Poniżej na wykresach przedstawiono ilorazy szans wystąpienia SVR w poszczególnych podgrupach, stanowiących istotne czynniki predykcyjne (w *SPRINT-1* łącznie dla wszystkich grup, w których podawano boceprewir).

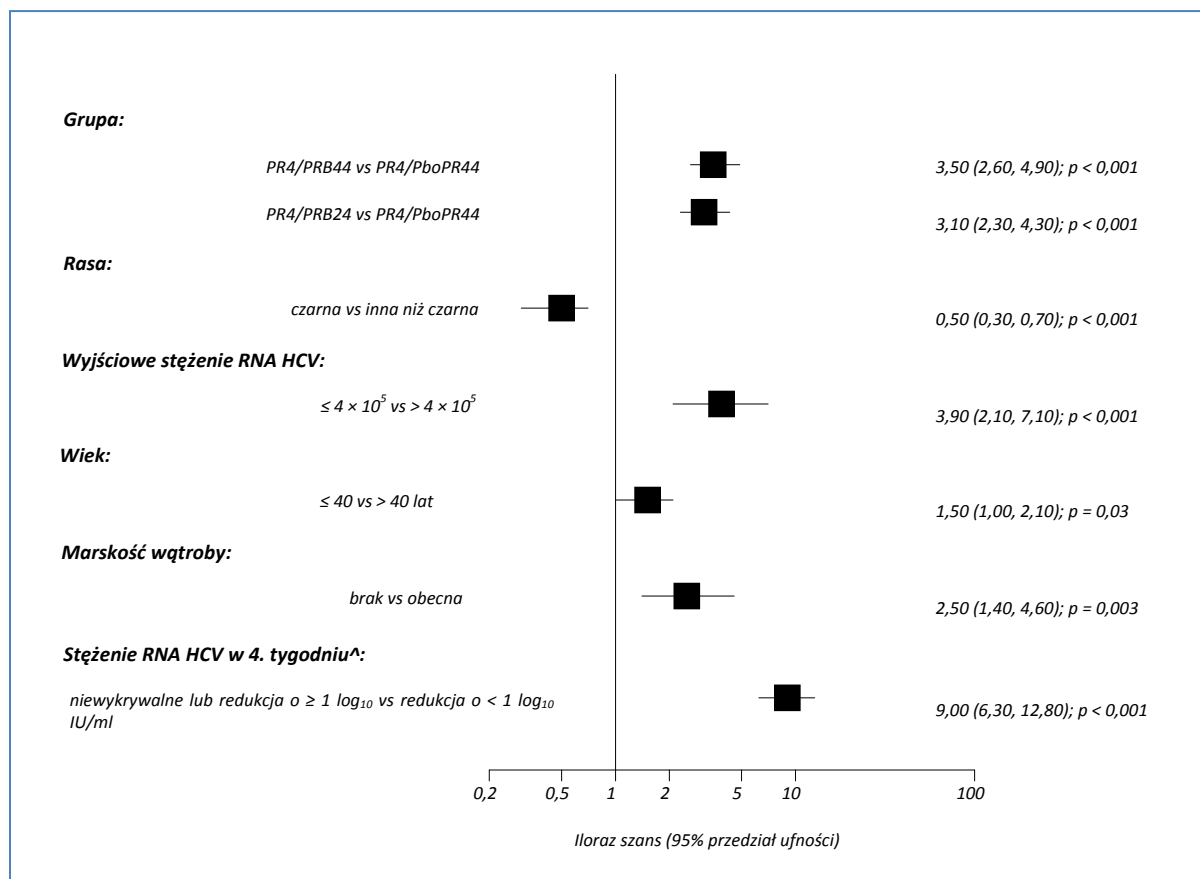
Wykres 76. Czynniki predykcyjne SVR; badanie *SPRINT-1*.



[^] wyjściowa liczba płytek krwi włączona była do wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej jako wartość ciągła, standaryzowana przez transformację wartości u każdego pacjenta jako: $(\text{liczba} - \text{średnia wartość}) / (\text{SD})$.

W badaniu *SPRINT-1* za pomocą wieloczynnikowej analizy regresji wyjściowych danych łącznie dla grup leczonych boceprewirem wykazano istotne statystycznie czynniki predykcyjne SVR. Czynniki korelującymi ze zwiększoną szansą wystąpienia SVR były: niska wiremia ($\leq 6 \times 10^5$ IU/ml), rasa inna niż czarna, niższa liczba płytek krwi oraz genotyp 1b. Oszacowano, że rasa, genotyp i wyjściowa wiremia ponad dwukrotnie zwiększają szansę uzyskania SVR. Natomiast w przypadku liczby płytek krwi liczonej wg wzoru podanego w przypisach do powyższego wykresu, większe odchylenie wyjściowej liczby płytek od wartości średniej w badanej populacji wiąże się ze zmniejszeniem szansy wystąpienia SVR o 20%.

Wykres 77. Ilorazy szans uzyskanie SVR w zależności od czynników predykcyjnych; badanie SPRINT-2.



^Λ w modelu poszerzonym, uwzględniającym dane dotyczące odpowiedzi wirusologicznej w czasie leczenia.

W badaniu SPRINT-2 ilorazy szans obliczono za pomocą wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej krokowej, który uwzględniał wyjściowe czynniki predykcyjne SVR u wszystkich leczonych pacjentów (łącznie wśród pacjentów rasy czarnej i innej). Tylko zmienne towarzyszące pozostające istotne po uwzględnieniu dopasowania pozostały w modelu (czynnikami, które weszły do modelu, lecz nie utrzymały się w nim były region, płeć, wiek, masa ciała, BMI, podtyp genotypu wirusa HCV, otluszczenie wątroby, liczba płytek krwi, aktywność ALT, wynik oceny włóknienia wątroby). Czynniki predykcyjne SVR były takie same w obydwu podgrupach chorych – pacjentów rasy czarnej i innej. Częstość SVR u chorych z zaawansowanym włóknieniem była mniejsza niż u chorych w stadium łagodnym, chociaż liczba pacjentów z oceną włóknienia na 3 lub 4 punkty (wskazujące włóknienie przesłowe lub marskość) była mała, głównie wśród czarnoskórych pacjentów. W poszerzonym modelu, uwzględniającym odpowiedź wirusologiczną w trakcie leczenia, redukcja stężenia RNA HCV na końcu 4. tygodnia o ≥ 1 log IU/ml stanowiła silny predyktor SVR (ilorazy szans obliczone dla porównania z redukcją < 1 log IU/ml wyniósł 9,0 [95% CI: 6,3; 12,8], $p < 0,001$). Ogólnie analiza w podgrupach z uwzględnieniem licznych czynników wyjściowych wykazała istotnie większą szansę uzyskania SVR w grupach, w których stosowano boceprewir (PR4/PRB24 i PR4/PRB44), niż w grupie, gdzie nie po-

dawano tego leku (PR4/PboPR44), natomiast nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami z boceprewirem.

2.7.4.2 Oporność na leczenie boceprewirem

W badaniu *SPRINT-2* badano oporność chorych na leczenie boceprewirem. Przedstawiono łączne liczby chorych opornych na ten lek w grupie PR4/PRB24 i PR4/PRB44, podano także dane w podgrupach wyróżnionych ze względu na wielkość redukcji stężenia RNA HCV w 4. tygodniu leczenia (redukcja ≥ 1 lub < 1 log IU/ml w stosunku do wartości wyjściowych). Wszelkie dostępne dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 180. Odsetek chorych opornych na leczenie boceprewirem; badanie *SPRINT-2*.

Podgrupa	Grupa PR4/PRB24 ¹			Grupa PR4/PRB44			RB (95% CI)*	
	N	n	%	N	n	%		
łącznie	350	59	17%	354	52	15%	1,15 (0,82; 1,61); NS	
Stężenie RNA HCV w 4. tygodniu	Redukcja ≥ 1 log IU/ml ²	232	10	4%	231	13	6%	0,77 (0,35; 1,68); NS
	Redukcja < 1 log IU/ml ²	95	49	52%	94	38	40%	1,28 (0,94; 1,75); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli RNA HCV wykrywalna w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalna w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

² w stosunku do wartości początkowej;

NS nieistotne statystycznie.

W obydwu grupach odsetek chorych opornych na leczenie boceprewirem był podobny, wynosił 17% i 15%, odpowiednio w grupie o czasie leczenia zależnym od odpowiedzi (PR4/PRB24) i w grupie o ogólnie ustalonej długości trwania terapii (PR4/PRB44). Analiza w podgrupach wykazała, że oporność występuje częściej u pacjentów, u których w 4. tygodniu leczenia stężenie RNA HCV zmniejszyło się o mniej niż 1 log IU/ml. Większa redukcja stężenia wirusa (≥ 1 log IU/ml) korelowała z mniejszym odsetkiem wariantów opornych na boceprewir, bez względu na grupę.

2.7.4.3 Ocena obecności RNA HCV w określonych punktach czasowych

W badaniu *SPRINT-1* przedstawiono dane dotyczące liczby i odsetka pacjentów z wykrywalnym stężeniem RNA HCV w poszczególnych punktach czasowych badania (w 4., 8., 12., 24. i 48. tygodniu, a także na końcu leczenia). Z kolei w próbie *SPRINT-2* dane takie przedstawiono jedynie dla momentu ukończenia terapii. Opisy dotyczące poszczególnych punktów czasowych zamieszczono w poniższych podrozdziałach.

2.7.4.3.1 Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 4. tygodniu leczenia

W tabeli poniżej zamieszczono dane dotyczące liczby i odsetka chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 4. tygodniu leczenia – badanie *SPRINT-1*. Wyniki statystycznie istotne przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 181. Odsetek chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 4. tygodniu leczenia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *SPRINT-1*.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>SPRINT-1</i>	PR4/PRB24	3/103 (3%)			0,38 (0,11; 1,27); NS
	PR4/PRB44	9/103 (9%)			1,14 (0,47; 2,75); NS
	PRB28	42/107 (39%)	PR48	8/104 (8%)	5,10 (2,60; 10,30); NNT = 4 (3; 5)
	PRB48	38/103 (37%)			4,80 (2,42; 9,73); NNT = 4 (3; 6)
	PRB48'	7/16 (44%)	ldPRB48	15/59 (25%)	1,72 (0,81; 3,30); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS - nieistotne statystycznie.

Nie wykazano istotnych różnic w odsetku chorych z niewykrywalnym stężeniem wirusa w 4. tygodniu terapii pomiędzy grupami z okresem wprowadzającym (w grupach tych boceprewir włączano dopiero po 4 tygodniach leczenia standardową terapią) a kontrolą bez boceprewiru. Z kolei w przypadku porównania grup leczonych trójlekową terapią od samego początku (PRB28 i PRB48) z kontrolą stosującą standardową terapię (PR48) istotnie więcej chorych otrzymujących terapię zawierającą boceprewir miało niewykrywalne RNA HCV, oszacowane RB wyniosło 5,10 (95% CI: 2,60; 10,30) dla porównania PRB28 vs PR48 i 4,80 (95% CI: 2,42; 9,73) dla porównania PRB48 vs PR48. Lecząc trójlekową terapią czterech pacjentów z HCV-1 zamiast standardową terapią uzyskamy jeden dodatkowy przypadek obniżenia stężenia wirusa poniżej poziomu wykrywalności, $NNT_{PRB28} = 4$ (95% CI: 3; 5) i $NNT_{PRB48} = 4$ (95% CI: 3; 6).

W przypadku oceny małej dawki rybawiryny, więcej chorych w grupie otrzymującej standardową dawkę tego leku (PRB48') miało niewykrywalne stężenie RNA HCV w 4. tygodniu leczenia niż w grupie otrzymującej zmniejszoną dawkę (ldPRB48), jednak różnica nie była istotna statystycznie.

2.7.4.3.2 Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 8. tygodniu leczenia (wczesna odpowiedź wirusologiczna)

Dane dotyczące liczby chorych z niewykrywalnym wirusem HCV po 8 tygodniach leczenia, czyli uzyskujących wczesną odpowiedź wirusologiczną (EVR, z ang. *early virologic response*) w badaniu

SPRINT-1 zamieszczono w tabeli poniżej. W przypadku istotnych różnic pomiędzy grupami wynik wyróżniono pogrubioną czcionką.

*Tabela 182. Odsetek chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 8. tygodniu leczenia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *SPRINT-1*.*

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>SPRINT-1</i>	PR4/PRB24	62/103 (60%)	PR48	22/104 (21%)	2,85 (1,93; 4,29); NNT = 3 (2; 4)
	PR4/PRB44	66/103 (64%)			3,03 (2,07; 4,55); NNT = 3 (2; 4)
	PRB28	71/107 (66%)			3,14 (2,15; 4,70); NNT = 3 (2; 4)
	PRB48	64/103 (62%)			2,94 (2,00; 4,42); NNT = 3 (2; 4)
	PRB48'	11/16 (69%)	ldPRB48	24/59 (41%)	1,69 (1,01; 2,58); NNT = 4 (3; 314)

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS - nieistotne statystycznie.

Po 8 tygodniach leczenia u istotnie większego niż w grupie kontrolnej (PR48) odsetka chorych otrzymujących oprócz standardowej terapii boceprewir (bez względu na schemat podawania) nie stwierdzono wykrywalnego stężenia RNA HCV. Oszacowane prawdopodobieństwo redukcji stężenia wirusa poniżej poziomu wykrywalności po 8 tygodniach leczenia było około 3-krotnie większe w grupach z trójlekową terapią i wyniki te były istotne statystycznie. Dodając boceprewir do standardowej terapii u trzech chorych z WZW C można oczekiwać u jednego pacjenta więcej uzyskania niewykrywalnego stężenia wirusa po 8 tygodniach terapii, niż gdyby podawać standardową terapię, NNT = 3 (95% CI: 2; 4).

Dodatkowo wykazano znamienne większe prawdopodobieństwo uzyskania niewykrywalnego RNA HCV w grupie PRB48' niż ldPRB48 (mała dawka rybawiryny), RR = 1,69 (95% CI: 1,01; 2,58).

2.7.4.3.3 Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 12. tygodniu leczenia

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w 12. tygodniu leczenia w trakcie badania *SPRINT-1*. Znamienne statystycznie wyniki pogrubiono.

*Tabela 183. Odsetek chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 12. tygodniu leczenia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *SPRINT-1*.*

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>SPRINT-1</i>	PR4/PRB24	71/103 (69%)	PR48	35/104 (34%)	2,05 (1,54; 2,79); NNT = 3 (3; 5)

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
	PR4/PRB44	79/103 (77%)			2,28 (1,73; 3,08); NNT = 3 (2; 4)
	PRB28	78/107 (73%)			2,17 (1,64; 2,94); NNT = 3 (2; 4)
	PRB48	70/103 (68%)			2,02 (1,51; 2,76); NNT = 3 (3; 5)
	PRB48'	8/16 (50%)	IdPRB48	32/59 (54%)	0,92 (0,50; 1,47); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Prawdopodobieństwo uzyskania niewykrywalnego stężenia wirusa HCV w 12. tygodniu leczenia było ponad 2-krotnie częstsze w grupach leczonych boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią niż u chorych, którym podawano wyłącznie peg-IFN i rybawirynę. Aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek niewykrywalnego stężenia RNA HCV po 12 tygodniach terapii, należy leczyć boceprewirem w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną trzech chorych, zamiast podawać im standardową terapię.

Porównanie boceprewiru w skojarzeniu ze standardowym leczeniem z takim samym schematem leczenia, ale z zastosowaniem małej dawki rybawiryny, nie wykazało istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych z niewykrywalnym stężeniem wirusa po 12. tygodniach terapii.

2.7.4.3.4 Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 24. tygodniu leczenia

Dane przedstawiające częstość niewykrywalnego RNA HCV po 24. tygodniach terapii otrzymane w próbie klinicznej *SPRINT-1* zebrano w poniższej tabeli. Pogrubioną czcionką przedstawiono istotne statystycznie wyniki.

Tabela 184. Odsetek chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 24. tygodniu leczenia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-1.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
	PR4/PRB24	74/103 (72%)			1,38 (1,11; 1,74); NNT = 6 (4; 15)
	PR4/PRB44	82/103 (80%)			1,53 (1,25; 1,91); NNT = 4 (3; 7)
<i>SPRINT-1</i>	PRB28	71/107 (66%)	PR48	54/104 (52%)	1,28 (1,02; 1,62); NNT = 7 (4; 88)
	PRB48	71/103 (69%)			1,33 (1,06; 1,68); NNT = 6 (4; 28)
	PRB48'	8/16 (50%)	IdPRB48	28/59 (48%)	1,05 (0,56; 1,72); NS

* obliczone na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W każdej grupie chorych leczonych oprócz standardowej terapii boceprewirem prawdopodobieństwo obniżenia stężenia wirusa HCV poniżej poziomu wykrywalności okazało się istotnie większe niż w grupie kontrolnej (bez boceprewiru), oszacowane ryzyko wynosiło 1,28 do 1,58 (w zależności od grupy). Lecząc 4. do 7. chorych jednym z przedstawionych w badaniu schematów podawania boceprewiru, zamiast standardową terapią nie obejmującą tego leku, należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku obniżenia stężenia wirusa poniżej poziomu wykrywalności.

Prawdopodobieństwo wystąpienia opisywanego punktu końcowego nie różniło się w sposób statystycznie znamieny pomiędzy grupami stosującymi taki sam schemat trójlekowej terapii, ale różniącymi się dawką podawanej rybawiryny.

2.7.4.3.5 Niewykrywalne stężenie RNA HCV w 48. tygodniu leczenia

W badaniu *SPRINT-1* przedstawiono dane dotyczące chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 48. tygodniu leczenia. Ponieważ niektóre grupy miały wyznaczony krótszy czas terapii (28 tygodni, grupy PR4/PRB24 i PRB28), dane dla opisywanego punktu czasowego nie były dostępne. Uzyskane informacje zebrano w tabeli poniżej. W przypadku istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 185. Odsetek chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 48. tygodniu leczenia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *SPRINT-1*.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>SPRINT-1</i>	PR4/PRB24	nd.			-
	PR4/PRB44	73/103 (71%)	PR48	48/104 (46%)	1,54 (1,21; 1,97); NNT = 5 (3; 9)
	PRB28	nd.			-
	PRB48	60/103 (58%)			1,26 (0,97; 1,65); NS
	PRB48'	6/16 (38%)	ldPRB48	25/59 (42%)	0,89 (0,41; 1,62); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 nd. nie dotyczy (czas leczenia w danej grupie był krótszy niż 48 tygodni);
 NS nieistotne statystycznie.

W 48. tygodniu leczenia istotnie więcej chorych z grupy PR4/PRB44 miało niewykrywalne stężenie RNA wirusa, w porównaniu z kontrolą nie otrzymującą boceprewiru (PR48), RB = 1,54 (95% CI: 1,21; 1,97). Lecząc pięciu chorych z HCV boceprewirem ze standardową terapią wg schematu PR4/PRB44, zamiast samą standardową terapią, po 48. tygodniach u jednego pacjenta więcej RNA HCV nie będzie wykrywalne, NNT = 5 (95% CI: 3; 9). Również w przypadku porównania grupy PRB48 z kontrolą wyka-

ziano większe prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego w grupie z boceprewirem, ale wynik nie był istotny statystycznie.

Odsetek chorych z niewykrywalnym RNA HCV w 48. tygodniu leczenia boceprewirem ze standardową terapią nie różnił się statystycznie znamienne w porównaniu z odsetkiem w grupie leczonej w ten sam sposób, ale z małą dawką rybawiryny.

2.7.4.4 Odpowiedź wirusologiczna na koniec leczenia (ETR)

W obydwu badaniach, *SPRINT-1* i *SPRINT-2*, oceniano odsetek chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV na końcu leczenia (odpowiedzią wirusologiczną na koniec leczenia) – faktycznego zakończenia, a nie zaplanowanego. W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące liczby i odsetka pacjentów z tym punktem końcowym, w przypadku istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przedstawiono je pogrubioną czcionką.

Tabela 186. Odsetek chorych z ETR; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>SPRINT-1</i>	PR4/PRB24	79/103 (77%)			1,51 (1,22; 1,89); NNT = 4 (3; 8)*; p < 0,01
	PR4/PRB44	81/103 (79%)			1,54 (1,26; 1,93); NNT = 4 (3; 7)*; p < 0,01
			PR48	53/104 (51%)	1,54 (1,26; 1,93); NNT = 4 (3; 7)*; p < 0,01
	PRB28	84/107 (79%)			1,45 (1,17; 1,82); NNT = 5 (3; 11)*; p < 0,01
	PRB48	76/103 (74%)			1,45 (1,17; 1,82); NNT = 5 (3; 11)*; p < 0,01
	PRB48'	9/16 (56%)	IdPRB48	28/59 (48%)	1,19 (0,66; 1,86); NS
<i>SPRINT-2</i>	PR4/PRB24 ¹	261/368 (71%)			1,35 (1,20; 1,52); NNT = 6 (4; 9)*; p < 0,01
	PR4/PRB44	277/366 (76%)	PR4/PboPR44	191/363 (53%)	1,44 (1,29; 1,62); NNT = 5 (4; 7)*; p < 0,01

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

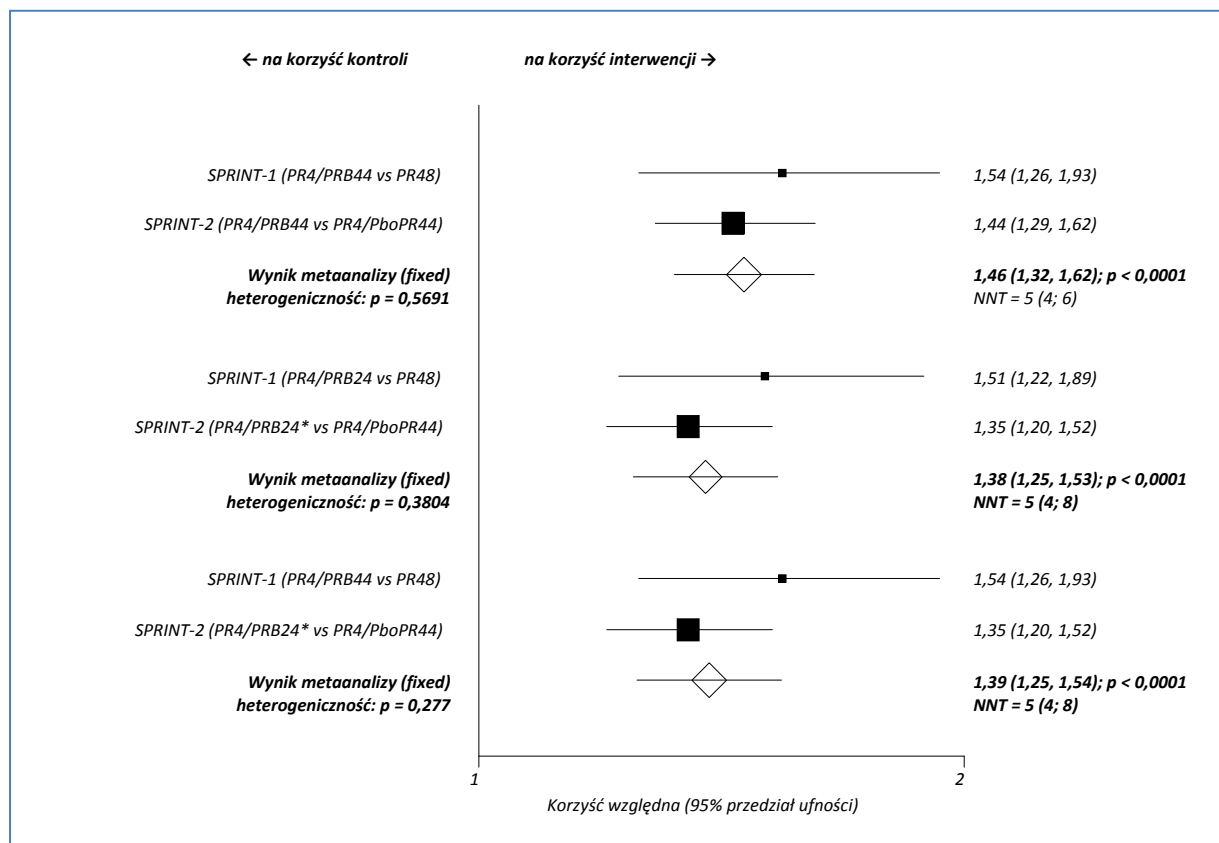
W obydwu badaniach istotnie więcej pacjentów z grup, w których oprócz standardowej terapii podawano boceprewir, uzyskało ETR, niż w grupach leczonych wyłącznie standardową terapią. Prawdopodobieństwo obniżenia stężenia RNA HCV poniżej granicy wykrywalności było w tych grupach około

50% większe niż w kontroli. Należy leczyć 4-6 chorych z WZW C (w zależności od schematu podawania trójlekowej terapii) boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią, zamiast samą standardową terapią, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek zaniku wirerii na końcu leczenia. W przypadku schematu leczenia najbardziej zgodnego z zalecanym (PR4/PRB24, schemat RGT), korzyść względna uzyskania SVR wobec kontroli wyniosła 1,35 (95% CI: 1,20; 1,52); $p < 0,01$, NNT = 6 (95% CI: 4; 9).

W przypadku porównania częstości uzyskiwania ETR pomiędzy stosowaniem terapii trójlekowej a takim samym leczeniem, ale ze zmniejszoną dawką rybawiryny (PRB48' vs 1dPRB48) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki przeprowadzonych metaanaliz, porównujących prawdopodobieństwo uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV na końcu leczenia w poszczególnych grupach.

Wykres 78. Prawdopodobieństwo uzyskania ETR; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.



* jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN + rybawiryną + placebo do 48. tygodnia; 22% chorych było leczonych dłużej niż 28 tygodni.

Prawdopodobieństwo uzyskania ETR było o 46% większe u chorych leczonych boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią przez 48 tygodni (z okresem wprowadzającym) niż w grupie kontrolnej (bez boceprewiru), $RB = 1,46$ (95% CI: 1,32; 1,62), i było istotne statystycznie ($p < 0,0001$). Analiza wrażliwości nie zmieniła jakościowo wniosków głównej analizy. Wszystkie obliczenia wykonywane były według modelu efektów stałych ze względu na nieistotną heterogeniczność danych z badań ($p = 0,5691$ dla głównej analizy, $p = 0,3804$ oraz $p = 0,277$ dla kolejnych wykonanych metaanaliz).

2.7.4.4.1 Odsetek chorych z odpowiedzią wirusologiczną na koniec leczenia (ETR) w zależności od rasy

W próbie klinicznej *SPRINT-2* wykonano analizę w podgrupach wyróżnionych ze względu na rasę – czarnoskórzy pacjenci oraz chorzy o innym kolorze skóry. Wszelkie dane dotyczące tego porównania zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 187. Odsetek chorych z ETR (analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na rasę); boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Podgrupa pacjentów rasy czarnej					
<i>SPRINT-2</i>	PR4/PRB24 ¹	26/52 (50%)			1,73 (1,06; 2,91); NNT = 5 (3; 44)*; p < 0,001
			PR4/PboPR44	15/52 (29%)	
	PR4/PRB44	36/55 (65%)			2,27 (1,46; 3,69); NNT = 3 (2; 6)*; p < 0,001
Podgrupa pacjentów rasy innej niż czarna					
<i>SPRINT-2</i>	PR4/PRB24 ¹	235/316 (74%)			1,31 (1,17; 1,48); NNT = 6 (4; 10)*; p = 0,04
			PR4/PboPR44	176/311 (57%)	
	PR4/PRB44	241/311 (77%)			1,37 (1,22; 1,54); NNT = 5 (4; 8)*; p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli RNA HCV wykrywalna w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalna w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia.

Zarówno w podgrupie czarnoskórych pacjentów, jak również chorych rasy innej niż czarna wykazano istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania niewykrywalnego stężenia wirusa HCV na końcu leczenia w grupie otrzymującej oprócz standardowej terapii boceprewir, niż w grupie kontrolnej, która nie otrzymywała tego leku. Lecząc 3-5 czarnoskórych chorych (w zależności od schematu terapii) lub 5-6 pacjentów innej rasy (również w zależności od schematu terapii) boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią, uzyskamy ETR u jednego więcej pacjenta, niż gdyby leczyć chorych samą standardową terapią.

2.7.4.5 Odsetek chorych z przełomem wirusologicznym

W obydwu badaniach oceniano częstość występowania przełomu wirusologicznego u pacjentów, przy czym w próbie *SPRINT-1* wystąpienie tego punktu końcowego stwierdzano u chorych ze wzrostem stężenia RNA HCV o ≥ 2 log w stosunku do najmniejszej odnotowanej wartości (nadir) podczas dwóch kolejnych pomiarów, przy ilościowym stężeniu RNA HCV ≥ 50000 IU/ml, natomiast w badaniu *SPRINT-2* przełom wirusologiczny zdefiniowany był jako uzyskanie niewykrywalnego stężenia RNA HCV, a następnie wystąpienie stężenia RNA HCV > 1000 IU/ml. Szczegółowe dane dotyczące tego punktu końcowego przedstawiono jedynie w publikacji opisującej badanie *SPRINT-1* – dane te zebrano w poniższej tabeli, a istotne statystycznie wyniki pogrubiono.

Tabela 188. Odsetek chorych z przełomem choroby; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *SPRINT-1*.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>SPRINT-1</i>	PR4/PRB24	4/103 (4%)			9,09 (0,89; 94,47); NS*
	PR4/PRB44	5/103 (5%)			11,11 (1,11; 113,73); NNH = 21 (9; 48)*
	PRB28	7/107 (7%)	PR48	0/104 (0%)	14,58 (1,48; 146,60); NNH = 16 (8; 28)*; p < 0,01
	PRB48	12/103 (12%)			25,24 (2,63; 248,54); NNH = 9 (6; 15)*; p < 0,01
	PRB48'	4/16 (25%)	IdPRB48	16/59 (27%)	0,92 (0,35; 2,12); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS - nieistotne statystycznie.

W badaniu *SPRINT-1* wśród chorych z grupy kontrolnej (nie leczonej boceprewirem) nie odnotowano przypadków przełomu wirusologicznego. W grupach z boceprewirem stosujących okres wprowadzający odsetek chorych z przełomem był niższy niż w grupach leczonych boceprewirem od samego początku. Dane dotyczące częstości występowania przełomu dla spulowanych grup z okresem wprowadzającym wyniosły 4% (9/206) w porównaniu do 9% (19/210) w grupach bez takiego okresu ($p = 0,057$). W przypadku porównania każdej z grup otrzymujących boceprewir z grupą kontrolną bez tego leku, ryzyko wystąpienia przełomu wirusologicznego było kilkakrotnie większe u chorych otrzymujących trójlekową terapię. Wyniki istotne statystycznie otrzymano dla porównania grup bez okresu wprowadzającego oraz grupy PR4/PRB44. Oszacowane ryzyko względne wystąpienia przełomu wyniosło 11,11 (95% CI: 1,11; 113,73) w grupie PR4/PRB44, 14,58 (95% CI: 1,48; 146,60), $p < 0,01$ w grupie PRB28 oraz 25,24 (95% CI: 2,63; 248,54) w grupie PRB48 w porównaniu z grupą kontrolną PR48. Lecząc 21, 16 lub 9 chorych trójlekową terapią odpowiednio wymienionymi powyżej schema-

tami leczenia, zamiast postępowania dwulekowego należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku przełomu wirusologicznego, $NNH_{PR4/PRB44} = 21$ (95% CI: 9; 48), $NNH_{PRB28} = 16$ (95% CI: 8; 28), $NNH_{PRB48} = 9$ (95% CI: 6; 15). Należy jednak zaznaczyć, że autorzy badania przy zastosowaniu testu dokładnego Fishera nie wykazali istotnej statystycznie różnicy dla porównania grupy PR4/PRB44 z kontrolą. Dodatkowo, należy zauważyć, że o istotności wyniku dotyczącego wspomnianego porównania zdecydowała różnica jedynie jednego chorego przy ogólnej liczbie 5, u których wystąpił przełom wirusologiczny. Sytuacja taka w istotny sposób obciąża wnioskowanie na temat różnic w częstości występowania omawianego punktu końcowego pomiędzy porównywanymi grupami.

Porównanie częstości występowania przełomu wirusologicznego u pacjentów leczonych boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią przez 48 tygodni z grupą stosującą małą dawkę rybawiryny (PBR48' vs IdPRB48) nie wykazało znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W próbie klinicznej *SPRINT-2* podano jedynie informację, że przełom wystąpił u 1-2% pacjentów rasy innej niż czarna w każdej z grup, zarówno kontroli oraz leczonych boceprewirem.

2.7.4.6 Odsetek chorych z nawrotem wiremii

Zarówno w badaniu *SPRINT-1*, jak również w *SPRINT-2* nawrót zdefiniowano jako stwierdzenie obecności RNA HCV u pacjentów z nieoznaczalną wiriemią na końcu leczenia i brakiem SVR, dla których dysponowano danymi z tego okresu obserwacji. W tabeli poniżej zamieszczono liczby i odsetki chorych z nawrotem wiremii, pogrubioną czcionką wyróżniając statystycznie znamienne różnice pomiędzy grupami.

Tabela 189. Odsetek chorych z nawrotem wiremii; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>SPRINT-1</i>	PR4/PRB24	18/75 [^] (24%)			1,00 (0,54; 1,90); NS*
	PR4/PRB44	2/67 [^] (3%)			0,12 (0,03; 0,47); NNT = 5 (3; 11)*; p = 0,0002
	PRB28	24/80 [^] (30%)	PR48	12/50 [^] (24%)	1,25 (0,71; 2,29); NS*
	PRB48	5/71 [^] (7%)			0,29 (0,11; 0,75); NNT = 6 (4; 23)*; p = 0,0079
	PRB48'	1/9 [^] (11%)	IdPRB48	6/27 [^] (22%)	0,50 (0,08; 2,48); NS*
<i>SPRINT-2</i>	PR4/PRB24 ¹	24/257 (9%)	PR4/PboPR44	39/176 (22%)	0,42 (0,26; 0,67); NNT = 8 (5; 17)*; p < 0,001

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
	PR4/PRB44	24/265 (9%)			0,41 (0,26; 0,65); NNT = 8 (5; 16)*; p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlewkowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

[^] nawrót choroby zdefiniowano jako odsetek chorych z wykrywalnym RNA HCV na końcu kresu obserwacji spośród chorych z niewykrywalnym RNA HCV na końcu leczenia i bez brakujących danych, ponieważ nie podano wielkości grup (N), obliczono je na podstawie liczby chorych (n) i odsetka, który stanowili (%);

NS nieistotnie statystycznie.

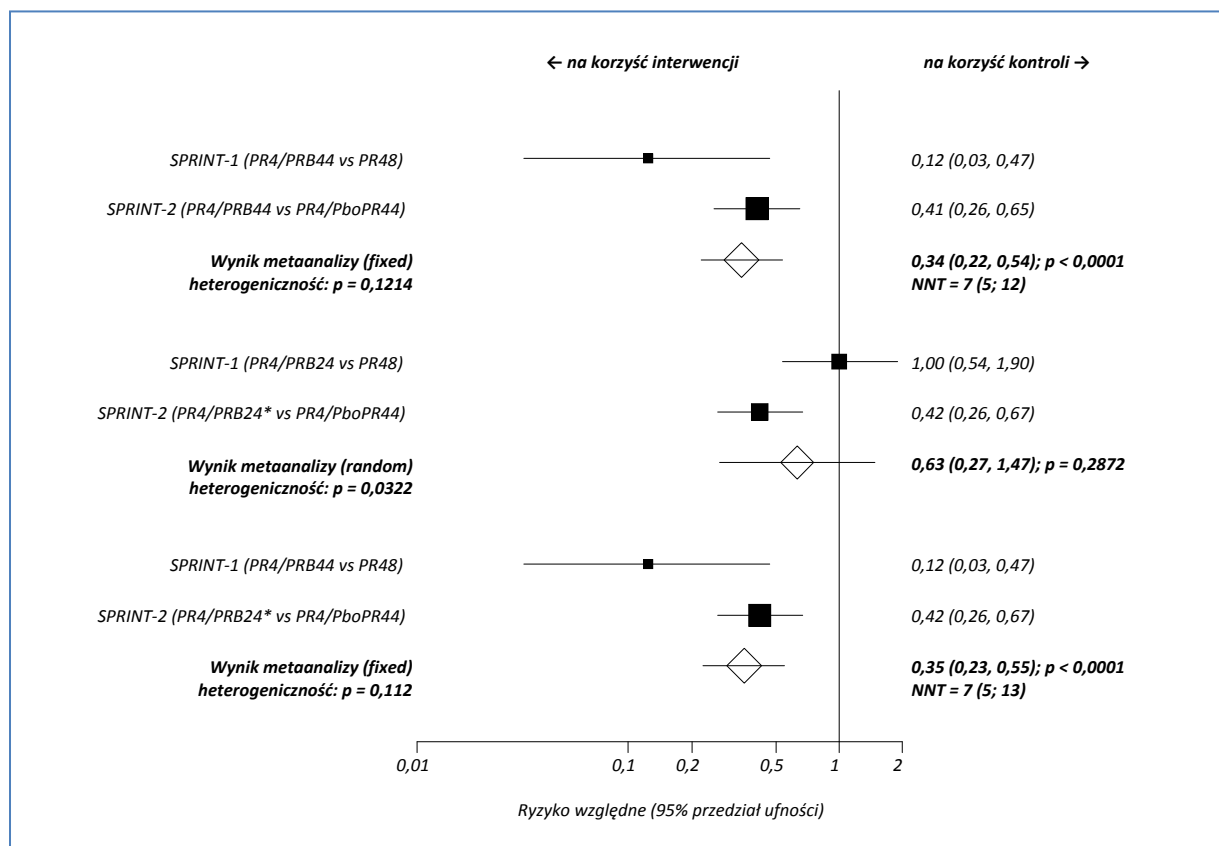
W badaniu *SPRINT-1* wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania nawrotów choroby w grupach leczonych trójlewkową terapią przez 48 tygodni w porównaniu do grupy kontrolnej (standardowa terapia bez boceprewiru). Oszacowane ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego było o ponad 70% mniejsze u pacjentów leczonych oprócz standardowej terapii boceprewirem, RR = 0,12 (95% CI: 0,03; 0,47) dla porównania PR4/PRB44 vs PR48 i RR = 0,29 (95% CI: 0,11; 0,75) dla porównania PRB48 vs PR48; tylko dla tych porównań wyniki były istotne statystycznie (odpowiednio p = 0,0002, p = 0,0079). Również w badaniu *SPRINT-2* wykazano znamiennie (p < 0,001) mniejsze ryzyko wystąpienia nawrotu u chorych leczonych boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią, niż w grupie kontrolnej, RR = 0,42 (95% CI: 0,26; 0,67), NNT = 8 (95% CI: 5; 17) w grupie PR4/PRB24 (schemat najbardziej zgodny z zalecanym) i RR = 0,41 (95% CI: 0,26; 0,65), NNT = 8 (95% CI: 5; 16) w grupie PR4/PRB44 w porównaniu do kontroli. Lecząc 5-8 chorych z WZW C boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią (w zależności od schematu leczenia zastosowanego w badaniach *SPRINT-1* i *SPRINT-2*), unikniemy jednego przypadku nawrotu więcej, niż gdyby podawać wyłącznie standardową terapię.

W próbie klinicznej *SPRINT-1* odnotowano istotnie mniej nawrotów choroby w grupach o 48-tygodniowym okresie leczenia w porównaniu do grupy kontrolnej, 3% i 7% vs 24% (odpowiednio w grupach PR4/PRB44 i PRB48 vs PR48). Chociaż częstość nawrotów była większa w grupach o 28-tygodniowym schemacie leczenia, niż w grupach 48-tygodniowych, chorzy z grup o krótszym czasie leczenia, którzy uzyskali gwałtowne obniżenie stężenia wirusowego RNA poniżej poziomu wykrywalności w 4. tygodniu stosowania boceprewiru mieli istotnie mniejszą częstość nawrotów niż ci, którzy nie uzyskiwali szybkiego obniżenia wirusowego stężenia w tym czasie (p < 0,0001). Odsetki chorych z nawrotem wiremii wśród pacjentów z niewykrywalnym stężeniem wirusa w 4. tygodniu terapii boceprewirem wyniosły 11% (95% CI: 5; 22) w grupie PR4/PRB24, 2% (95% CI: 0; 9) w PR4/PRB44, 21% (95% CI: 9; 36) w PRB28 i 6% (95% CI: 1; 20) w grupie PRB48, natomiast w drugiej części 0% (95% CI: 0; 46) w grupie PRB48' i 14% (95% CI: 2; 43) w grupie IdPRB48.

W badaniu tym grupa z niską dawką rybawiryny była związana z wysoką częstością nawrotów (22% vs 11% dla porównania grup z drugiej części badania, niska dawka rybawiryny vs normalna dawka). Jednak oszacowane ryzyko względne wystąpienia nawrotu pomiędzy tymi grupami nie wykazało znamiennych statystycznie różnic.

Poniżej na wykresach zaprezentowano wyniki metaanaliz odsetków chorych z nawrotem wiremii w badaniach SPRINT-1 i SPRINT-2.

Wykres 79. Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.



* jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlewkowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia; 22% chorych było leczonych dłużej niż 28 tygodni.

Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko względne wystąpienia nawrotu choroby było istotnie mniejsze (p = 0,0001) u chorych leczonych 48 tygodni trójlewkową terapią (PR4/PRB44) w porównaniu do otrzymywania przez ten czas wyłącznie standardowej terapii, RR = 0,34 (95% CI: 0,22; 0,54). Lecząc 48 tygodni siedmiu pacjentów z WZW C boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią, zamiast podawać im wyłącznie standardową terapią, unikniemy jednego przypadku nawrotu choroby, NNT = 7 (95% CI: 5; 12). Do przeprowadzenia metaanalizy wykorzystano model efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność danych (p = 0,1214). Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wnioskowanie dotyczące ryzyka wystąpienia nawrotu choroby, jednak tylko w przypadku

uwzględnienia danych z grupy PR4/PRB44 badania *SPRINT-1* wyniki były istotne statystycznie ($p < 0,0001$). Analiza wrażliwości porównująca dane z grupy PR4/PRB44 (*SPRINT-1*) i PR4/PRB24 (*SPRINT-2*) wykonana była za pomocą modelu efektów stałych (nieistotna heterogeniczność, $p = 0,112$), natomiast ze względu na znamienne heterogeniczność danych ($p = 0,0322$) z grupy PR4/PRB24 obu badań, w metaanalizie posłużono się modelem efektów losowych.

2.7.4.6.1 Odsetek chorych z nawrotem wiremii w zależności od rasy

W próbie klinicznej *SPRINT-2* wykonano analizę częstości nawrotów wiremii w podgrupach wyróżnionych ze względu na rasę – czarnoskórzy pacjenci oraz chorzy o innym kolorze skóry. W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące tego punktu końcowego.

Tabela 190. Odsetek chorych z nawrotem wiremii (analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na rasę); boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Podgrupa pacjentów rasy czarnej					
<i>SPRINT-2</i>	PR4/PRB24 ¹	3/25 (12%)	PR4/PboPR44	2/14 (14%)	0,84 (0,19; 3,94)*; p = 1,00
	PR4/PRB44	6/35 (17%)			1,20 (0,33; 4,93)*; p = 1,00
Podgrupa pacjentów rasy innej niż czarna					
<i>SPRINT-2</i>	PR4/PRB24 ¹	21/232 (9%)	PR4/PboPR44	37/162 (23%)	0,40 (0,24; 0,65); NNT = 8 (5; 16)*; p < 0,001
	PR4/PRB44	18/230 (8%)			0,34 (0,20; 0,58); NNT = 7 (5; 13)*; p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlewkowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia.

Analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na rasę wykazała znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami ($p < 0,001$) w ryzyku wystąpienia nawrotu w podgrupie chorych rasy innej niż czarna, prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu było o 60% mniejsze u chorych w grupie PR4/PRB44 (RR = 0,40 [95% CI 0,24; 0,65]) oraz o 66% mniejsze w grupie PR4/PRB44 (RR = 0,34 [95% CI: 0,20; 0,58]) niż w grupie kontrolnej bez boceprewiru (PR4/PboPR44). Lecząc odpowiednio ośmiu lub siedmiu chorych boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią, unikniemy jednego więcej przypadku nawrotu choroby, niż gdyby stosować wyłącznie standardową terapię, odpowiednio NNT = 8 (95% CI: 5; 16) i NNT = 7 (95% CI: 5; 13). W podgrupie czarnoskórych pacjentów nie wykazano różnic istotnych statystycznie w częstości nawrotów.

2.7.4.7 Odsetek chorych, u których terapia okazała się nieskuteczna

W badaniu *SPRINT-2* przedstawiono odsetki chorych, u których terapia po 24 tygodniach okazała się nieskuteczna, co definiowano jako stwierdzenie któregokolwiek z następujących stanów: stwierdzenie obecności RNA HCV w 24. tygodniu leczenia lub obserwacji (z ang. *follow-up*) lub brak informacji o stanie wirerii w 24. tygodniu obserwacji w przypadku chorych z wykrywalnym wirusem w 12. tygodniu obserwacji po zakończeniu leczenia. Odsetki chorych z niepowodzeniem leczenia w poszczególnych podgrupach badania *SPRINT-2* (chorzy rasy czarnej oraz chorzy rasy innej niż czarna) zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 191. Odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia po 24 tygodniach terapii (analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na rasę); boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja		Komparator		RR (95% CI)*
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Podgrupa pacjentów rasy czarnej					
<i>SPRINT-2</i>	PR4/PRB24 ¹	9/52 (17%)	PR4/PboPR44	24/52 (46%)	0,38 (0,19; 0,70); NNT = 4 (3; 9)
	PR4/PRB44	8/55 (15%)			0,32 (0,16; 0,62); NNT = 4 (3; 7)
Podgrupa pacjentów rasy innej niż czarna					
<i>SPRINT-2</i>	PR4/PRB24 ¹	24/316 (8%)	PR4/PboPR44	84/311 (27%)	0,28 (0,18; 0,43); NNT = 6 (4; 8)
	PR4/PRB44	28/311 (9%)			0,33 (0,22; 0,49); NNT = 6 (5; 9)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. Tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. Tygodnia.

W przypadku obu grup gdzie chorzy otrzymywali boceprewir odnotowano mniejszy odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia w porównaniu do grupy kontrolnej, zarówno w podgrupie chorych rasy czarnej (17% oraz 15% vs 46%, odpowiednio dla grup PR4/PRB24 i PR4/PRB44 vs PR4/PboPR44), jak również innej niż czarna (8% oraz 9% vs 27%, odpowiednio). Ryzyko niepowodzenia leczenia było niższe o ponad 60% w przypadku terapii z boceprewirem – RR = 0,38 (95% CI: 0,19; 0,70) oraz RR = 0,32 (95% CI: 0,16; 0,62) odpowiednio dla grup PR4/PRB24 i PR4/PRB44 vs PR4/PboPR44, wśród ciemnoskórych pacjentów, oraz odpowiednio RR = 0,28 (95% CI: 0,18; 0,43) oraz RR = 0,33 (95% CI: 0,22; 0,49) wśród chorych innej rasy niż czarna. Wskaźniki NNT dla podgrupy osób rasy czarnej wyniosły 4, natomiast innej niż czarna 6, zatem lecząc 4 lub 6 chorych określonej rasy schematem leczenia opartym na boceprewirze zamiast terapii standardowej unikniemy 1 dodatkowego przypadku niepowodzenia leczenia po 24 tygodniach terapii.

2.7.5 Bezpieczeństwo – badania RCT

Do analizy bezpieczeństwa stosowania boceprewiru u chorych zakażonych wirusem HCV-1 wcześniej nieleczonych włączono dwa badania z randomizacją *SPRINT-1* i *SPRINT-2*, opisane odpowiednio w publikacjach *Kwo 2010* i *Poordad 2011*. W obu próbach porównywano różne schematy podawania tego leku w skojarzeniu z peg-IFN α -2b i rybawiryną z grupą kontrolną, w której podawano standardową terapię (peg-IFN α -2b i rybawiryna). Dodatkowo, oceniano również wpływ 4-tygodniowej fazy wstępnej, podczas której podawano jedynie peg-IFN α -2b i rybawirynę. W badaniu *SPRINT-2* wprowadzono ją we wszystkich grupach z boceprewirem, a w badaniu *SPRINT-1* jedynie w przypadku dwóch spośród sześciu grup, w których podawano inhibitor proteazy.

We włączonych badaniach analizowano liczbę i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane oraz zmiany w wybranych parametrach hematologicznych (stężenie hemoglobiny, całkowita liczba neutrofilów, liczba płytek krwi). Oceny tych działań dokonywano w trakcie leczenia w badaniu *SPRINT-1*, a w badaniu *SPRINT-2* dodatkowo jeszcze przez 30 dni po zakończeniu terapii. W publikacjach obu badań przedstawiano poszczególne działania niepożądane (w tym również zmiany parametrów hematologicznych w publikacji *Poordad 2011*), które wystąpiły u co najmniej 30% chorych w przynajmniej jednej grupie, lub dla których wykazano istotne statystycznie różnice w częstości występowania pomiędzy poszczególnymi grupami z interwencją a grupą kontrolną. Dodatkowo, w suplemencie publikacji *Poordad 2011* zebrano dane dotyczące pozostałych działań niepożądanych, obserwowanych, u co najmniej 15% chorych w przynajmniej jednej grupie. W badaniu *SPRINT-1* działania niepożądane oceniano w zależności od stopnia nasilenia jako łagodne, umiarkowane, ciężkie lub potencjalnie zagrażające życiu. Natomiast, w badaniu *SPRINT-2* do ich oceny stosowano zmodyfikowaną skalę WHO, a w odniesieniu do oceny testów laboratoryjnych stosowano podobną skalę jak w badaniu *SPRINT-1*, stopniującą działania niepożądane jako łagodne, umiarkowane, ciężkie i zagrażające życiu. Analizę bezpieczeństwa w obu próbach klinicznych przeprowadzono w obrębie populacji składającej się z chorych poddanych procesowi randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leków stosowanych w badaniu.

W suplemencie badania *SPRINT-2* podano informację, że wszystkie przedstawione dane dotyczą działań niepożądanych wynikających ze stosowanego leczenia (z ang. *treatment-emergent adverse events*).

W badaniu *SPRINT-1* oceniano także wpływ rybawiryny na częstość działań niepożądanych, w tym celu wykonywano porównanie grupy PRB48' ze standardową dawką tego leku (800-1400mg dziennie) z grupą IdPRB48 o zmniejszonej dawce rybawiryny (400-1000 mg dziennie). Jednak dla większości

działań niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami, w związku z tym wyniki tego porównania zostały zamieszczone w tabelach, a opisywano je tylko w przypadku istotnych różnic.

Z uwagi na fakt, że w obydwu badaniach w jednej grupie chorzy otrzymywali 4-tygodniowe leczenie wstępne w postaci peg-IFN α -2b podawanego w skojarzeniu z rybawiryną, a następnie boceprewir przez 44 tygodnie (oprócz standardowej terapii), a kontrolę stanowiło leczenie według tego samego schematu, ale bez boceprewiru, w przypadku dostępnych danych dla takich samych punktów końcowych możliwe było przeprowadzanie metaanaliz odsetków chorych z danym działaniem niepożądanym.

Wyniki dla schematu leczenia uznanego za najbardziej zbliżony do zalecanego wyróżniono za pomocą podkreślenia.

2.7.5.1 Działania niepożądane ogółem

Dane dotyczące chorych, u których wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane przedstawiono jedynie w badaniu *SPRINT-2*. Wszelkie informacje na ten temat zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 192. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>SPRINT-2</i> [§]	PR4/PRB24 [^]	368	365	99%	PR4/PboPR44	363	356	98%	<u>1,01</u> (0,99; 1,03); NS*
	PR4/PRB44	366	364	99%					1,014 (0,997; 1,036); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

U prawie każdego chorego otrzymującego boceprewir w badaniu *SPRINT-2* zaobserwowano przynajmniej jedno działanie niepożądane. Równie często obserwowano je u chorych z grupy kontrolnej. Oszacowane na podstawie dostępnych danych ryzyko względne wystąpienia u chorych przynajmniej jednego działania niepożądanego pomiędzy grupami z boceprewirem a kontrolą nie było istotne statystycznie.

2.7.5.2 Działania niepożądane zagrażające życiu

Działania niepożądane sklasyfikowane jako zagrażające życiu odnotowano w próbie klinicznej *SPRINT-2*. Autorzy badania scharakteryzowali je jako działania powodujące bezpośrednie ryzyko zgonu (z ang.

immediate risk of death). Informacje o liczbie i odsetku chorych, u których stwierdzono działania niepożądane najwyższego stopnia nasilenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 193. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane zagrażające życiu; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
SPRINT-2 [§]	PR4/PRB24 [^]	368	5	1%	PR4/PboPR44	363	4	1%	<u>1,23</u> (0,36; 4,21); NS*
	PR4/PRB44	366	4	1%					0,99 (0,27; 3,59); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u ≥ 15% chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Działania niepożądane zagrażające życiu w analizowanym badaniu stwierdzano u 1% pacjentów w każdej z grup. Chorzy z grup PR4/PRB24 i PR4/PRB44 mieli podobne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zagrażających życiu, jak chorzy otrzymujący z grupy kontrolnej (różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie).

2.7.5.3 Poważne działania niepożądane

Dane dotyczące częstości występowania poważnych działań niepożądanych odnaleziono jedynie w publikacji *Poordad 2011*, w której scharakteryzowano je jako wymagające leczenia działania powodujące znaczną niezdolność i niemożność wykonywania zwykłych czynności lub działania wpływające na stan kliniczny chorego. Do poważnych działań niepożądanych zaliczono również przypadki zgonów. Wszelkie dostępne na ten temat dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 194. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
SPRINT-2 [§]	PR4/PRB24 [^]	368	42	11%	PR4/PboPR44	363	31	9%	<u>1,34</u> (0,86; 2,07); NS*
	PR4/PRB44	366	45	12%					1,44 (0,94; 2,22); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u ≥ 15% chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniu SPRINT-2 odsetek chorych z poważnymi działaniami niepożądanymi był porównywalny we wszystkich grupach i wynosił 9-12%. Oszacowane ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożąda-

nych dla porównania obu grup z boceprewirem z grupą kontrolną bez tego leku nie było istotne statystycznie.

2.7.5.4 Zmniejszenie dawek leków z powodu działań niepożądanych

W obydwu próbach klinicznych dozwolone było zmniejszenie dawek otrzymywanych leków. W badaniu *SPRINT-1* podano, że w przypadku obecności działań niepożądanych dawka peg-IFN mogła być zmniejszana z 1,5 do 1,0 µg/kg masy ciała, a następnie do 0,5 µg/kg masy ciała (dwustopniowa redukcja). W przypadku wystąpienia niedokrwistości ilość podawanej rybawiryny zredukowano o 200 mg dziennie, z wyjątkiem grupy otrzymującej 1400 mg tego leku, w której obniżano dawkę o 400 mg dziennie. Z kolei dawka boceprewiru była zmniejszana z 800 mg do 600 mg, a następnie do 400 mg. Natomiast w próbie *SPRINT-2* podano jedynie informację o tym, że dawka rybawiryny była zmniejszana w przypadku obniżenia stężenia hemoglobiny < 10 g/dl. Tabela poniżej zawiera dane dotyczące chorych, u których wystąpiły działania niepożądane wymagające zmniejszenia dawki.

Tabela 195. Liczba i odsetek pacjentów, u których konieczne było zmniejszenie dawek leków z powodu działań niepożądanych; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Ogółem									
<i>SPRINT-1</i>	PR4/PRB24	103	57	55%					1,92 (1,37; 2,74); NNH = 4 (3; 8)*
	PR4/PRB44	103	66	64%					2,22 (1,61; 3,3); NNH = 3 (3; 5)*
	PRB28	107	56	52%	PR48	104	30	29%	1,81 (1,29; 2,60); NNH = 5 (3; 10)*
	PRB48	103	58	56%					1,95 (1,39; 2,78); NNH = 4 (3; 8)*
	PRB48'	16	8	50%	IdPRB48	59	15	25%	1,97 (0,97; 3,63); NS*
<i>SPRINT-2</i> ^S	PR4/PRB24 [^]	368	146	40%					<u>1,53 (1,24; 1,90); NNH = 8 (5; 15)*</u>
	PR4/PRB44	366	129	35%	PR4/PboPR44	363	94	26%	1,36 (1,09; 1,70); NNH = 11 (7; 38)*
Zmniejszenie dawki peg-IFN i/lub rybawiryny¹									
<i>SPRINT-1</i>	PR4/PRB24	103	49	48%					1,65 (1,15; 2,39); NNH = 6 (4; 19)*
	PR4/PRB44	103	50	49%					1,68 (1,18; 2,43); NNH = 6 (4; 16)*
	PRB28	107	46	43%	PR48	104	30	29%	1,49 (1,03; 2,17); NNH = 8 (4; 86)*
	PRB48	103	41	40%					1,38 (0,94; 2,03); NS*

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
	PRB48'	16	8	50%	IdPRB48	59	14	24%	2,11 (1,03; 3,95); NNH = 4 (2; 119)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

⁵ dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

¹ włączając chorych z redukcją tylko dawki peg-IFN, tylko dawki rybawiryny i obydwu leków;

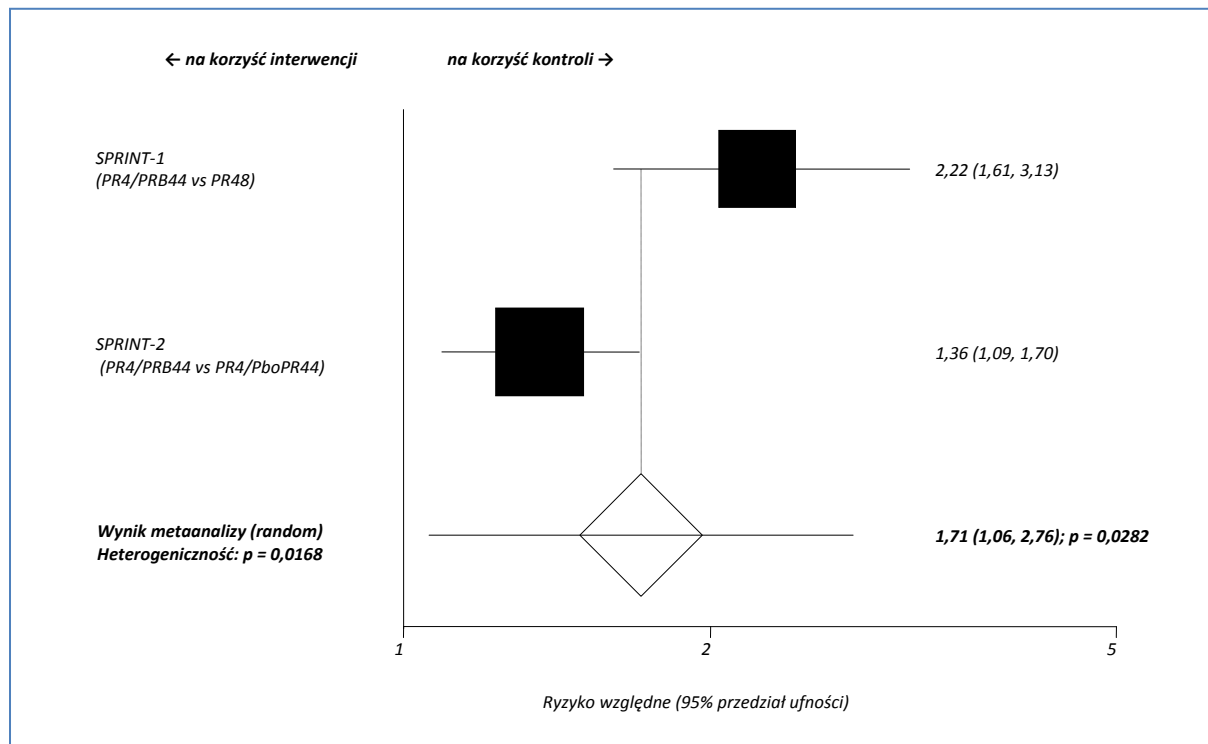
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *SPRINT-1* u $\geq 50\%$ chorych z grup z boceprewirem i $< 30\%$ pacjentów z grup kontrolnych konieczne było zmniejszenie dawek otrzymywanych leków, a w badaniu *SPRINT-2* wartości te wynosiły odpowiednio $\geq 35\%$ i 26% . W każdej z grup otrzymujących boceprewir w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną częściej następowała konieczność zmniejszenia przyjmowanych dawek, niż w grupach kontrolnych. Dla większości przeprowadzonych porównań wyniki były istotne statystycznie, a oszacowane ryzyko było ponad półtora razy większe u chorych z grup z boceprewirem. Jedynie pomiędzy grupami oceniającymi standardową vs małą dawkę rybawiryny (PRB48' vs IdPRB48) nie wykazano znamienych różnic.

Również gdy brano pod uwagę jedynie zmniejszenie peg-IFN lub rybawiryny (bez boceprewiru), prawdopodobieństwo konieczności zmniejszenia dawki było większe w grupach z boceprewirem niż kontroli, a wyniki były istotne statystycznie (z wyjątkiem porównania PRB48 vs PR4/PboPR44). W badaniu *SPRINT-1* podano także informację, że od 8% do 17% chorych w grupach z boceprewirem miało zmniejszaną dawkę tego leku (tylko boceprewiru albo razem z peg-IFN i/lub rybawiryną).

Dane dotyczące redukcji dawek leków ogółem (bez względu na lek) umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy, której wynik zamieszczono na wykresie poniżej.

Wykres 80. Metaanaliza ryzyka konieczności zmniejszenia dawek leków z powodu działań niepożądanych; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 oraz SPRINT-2.



Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że u chorych leczonych boceprewirem i terapią skojarzoną konieczność redukcji dawki leków z powodu działań niepożądanych występuje istotnie ($p = 0,0282$) częściej, niż u chorych leczonych standardową terapią, $RR = 1,71$ (95% CI: 1,06; 2,76). Niemożliwe było oszacowanie wskaźnika NNH z powodu nieistotnego wyniku obliczeń różnicy ryzyka między analizowanymi grupami, mimo istotnego wyniku parametru względnego (RR). Z uwagi na znamienne heterogenicznosc danych ($p = 0,0168$), w metaanalizie wykorzystano model efektów losowych.

2.7.5.5 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

Informacje dotyczące częstości zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych zamieszczono zarówno w badaniu SPRINT-1, jak również w SPRINT-2. Wszelkie dostępne dane dotyczące powyższego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli, pogrubioną czcionką zaznaczając statystycznie znamienne wyniki.

Tabela 196. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
SPRINT-1	PR4/PRB24	103	15	15%	PR48	104	8	8%	1,89

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
								(0,86; 4,20); NS*	
	PR4/PRB44	103	9	9%				1,14 (0,47; 2,75); NS*	
	PRB28	107	12	11%				1,46 (0,64; 3,35); NS*	
	PRB48	103	20	19%				2,52 (1,20; 5,41); NNH = 9 (5; 41)*	
	PRB48'	16	4	25%	ldPRB48	59	7	12%	2,11 (0,71; 5,78); NS*
SPRINT-2 [§]	PR4/PRB24 [^]	368	45	12%					0,78 (0,54; 1,12); NS*
	PR4/PRB44	366	60	16%	PR4/PboPR44	363	57	16%	1,04 (0,75; 1,45); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

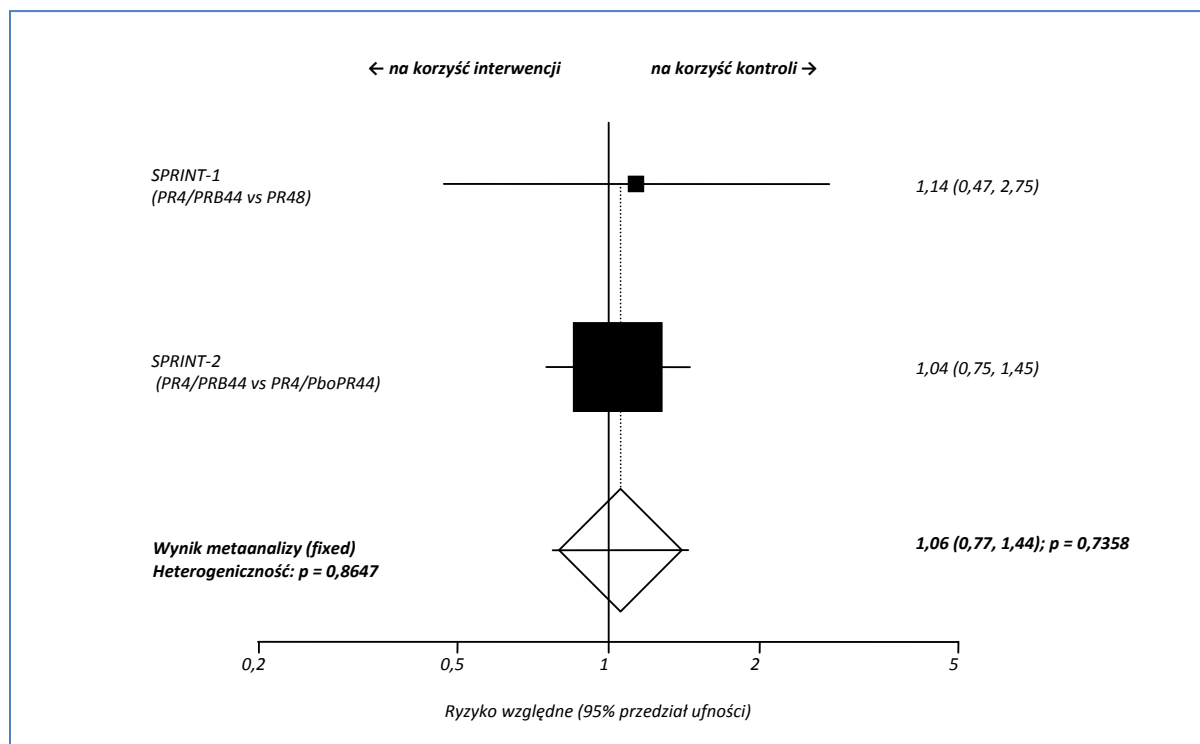
[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

W próbie klinicznej *SPRINT-1* odsetek chorych, którzy zakończyli badanie z powodu działań niepożądanych wynosił od 9% w grupie PR4/PRb44 do 19% w grupie PRB48, w grupie kontrolnej 8%. Natomiast, w badaniu *SPRINT-2* ten sam odsetek wynosił 12% i 16% odpowiednio w grupie PR4/PRB24 PR4/PRB44 oraz 16% w grupie kontrolnej. Ryzyko względne wystąpienia działania niepożądanego powodującego zakończenie badania było istotne jedynie dla porównania PRB48 vs PR48 (*SPRINT-1*), RR = 2,52 (95% CI: 1,20; 5,41). Lecząc 9 pacjentów boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią według schematu stosowanego w grupie PRB48 (*SPRINT-1*), zamiast wyłącznie leczeniem standardowym, należy spodziewać się jednego dodatkowego przypadku zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych, NNH = 9 (95% CI: 5; 41).

Dane z badań *SPRINT-1* i *SPRINT-2* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia opisywanego punktu końcowego. Wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 81. Metaanaliza ryzyka zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 oraz SPRINT-2.



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy nie wykazano istotnych różnic ryzyka zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych u chorych leczonych boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią w porównaniu z grupą kontrolną. Oszacowane ryzyko względne wyniosło 1,06 (95% CI: 0,77; 1,44), ale wynik nie osiągnął progu znamienności statystycznej ($p = 0,7358$). W metaanalizie wykorzystano model efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była istotna statystycznie ($p = 0,8647$).

2.7.5.5.1 Zakończenie leczenia z powodu niedokrwistości

Autorzy obu opisywanych badań przedstawili również informacje na temat chorych, w przypadku których przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia była niedokrwistość. Dane uzyskane z badań SPRINT-1 i SPRINT-2 dotyczące tego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 197. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu niedokrwistości; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
SPRINT-1	PR4/PRB24	103	1	1%*					3,03 (0,25; 36,68); NS*
	PR4/PRB44	103	0	0%	PR48	104	0	0%	NS*
	PRB28	107	0	0%					NS*

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
	PRB48	103	1	1%*					1,72 (0,14; 20,88); NS*
	PRB48'	16	0	0%	IdPRB48	59	0	0%	NS*
SPRINT-2	PR4/PRB24 [^]	368	6	2%*					<u>1,48 (0,45; 4,85); NS*</u>
	PR4/PRB44	366	7	2%*	PR4/PboPR44	363	4	1%*	1,74 (0,55; 5,51); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] jeśli RNA HCV wykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

W próbie *SPRINT-1* odnotowano jedynie 2 przypadki istotnej klinicznie niedokrwistości prowadzącej do przedwczesnego zakończenia leczenia (u jednego chorego w grupie PR4/PRB24 i jednego w grupie PRB48), natomiast w badaniu *SPRINT-2* opisywany punkt końcowy wystąpił u 6-7 chorych otrzymujących boceprewir (odpowiednio w grupie PR4/PRB24 lub PR4/PRB44) wobec 4 w grupie kontrolnej bez tego leku (PR4/PboPR44). Ryzyko względne obliczone dla każdego z porównań nie uzyskało progu znaczenia statystycznego.

2.7.5.6 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu poważnych działań niepożądanych w trakcie trwania terapii boceprewirem. Informacje uzyskano jedynie z badania *SPRINT-1*.

Tabela 198. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu poważnych działań niepożądanych; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *SPRINT-1*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
	PR4/PRB24	103	6	6%					2,02 (0,57; 7,23); NS*
	PR4/PRB44	103	3	3%					1,01 (0,24; 4,29); NS*
SPRINT-1	PRB28	107	6	6%	PR48	104	3	3%	1,94 (0,55; 6,96); NS*
	PRB48	103	9	9%					3,03 (0,92; 10,15); NS*
	PRB48'	16	1	6%	IdPRB48	59	0	0%	10,82 (0,91; 128,27); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

NS nieistotne statystycznie.

Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych było zbliżone we wszystkich analizowanych grupach (nieistotnie statystycznie wyniki wszystkich przeprowadzonych porównań).

2.7.5.7 Poszczególne działania niepożądane

Autorzy obu badań włączonych do oceny bezpieczeństwa boceprewiru podali, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zmęczenie, ból głowy oraz nudności, a w badaniu *SPRINT-1* także niedokrwistość. W publikacji opisującej tę próbę podano informację, że w pierwszym etapie badania reakcje skórne oraz w obrębie tkanki podskórnej wystąpiły u 159 (38%) spośród 416 chorych otrzymujących boceprewir oraz u 38 (37%) chorych w grupie kontrolnej PR48. Ponadto, profil działań niepożądanych występujących w tym badaniu w grupach z boceprewirem był podobny do tego zaobserwowanego w grupie kontrolnej.

2.7.5.7.1 Zaburzenia ogólne i w miejscu podania

2.7.5.7.1.1 Zmęczenie

Powyższe działanie niepożądane odnotowano w badaniach *SPRINT-1* i *SPRINT-2*. Informacje dotyczące liczby i odsetka pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie umieszczono w tabeli poniżej. Znamienne statystycznie wyniki pogrubiono.

Tabela 199. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>SPRINT-1</i>	PR4/PRB24	103	70	68%					1,24 (1,00; 1,55); NS*
	PR4/PRB44	103	73	71%	PR48	104	57	55%	1,29 (1,05; 1,61); NNH = 7 (4; 35)*
	PRB28	107	65	61%					1,11 (0,88; 1,40); NS*
	PRB48	103	51	50%					0,90 (0,69; 1,17); NS*
	PRB48'	16	11	69%	IdPRB48	59	40	68%	1,01 (0,64; 1,39); NS*
<i>SPRINT-2</i>	PR4/PRB24^	368	196	53%	PR4/PboPR44	363	217	60%	0,89 (0,78; 1,01)*; p = 0,09
	PR4/PRB44	366	209	57%					0,96 (0,84; 1,08)*; p = 0,50

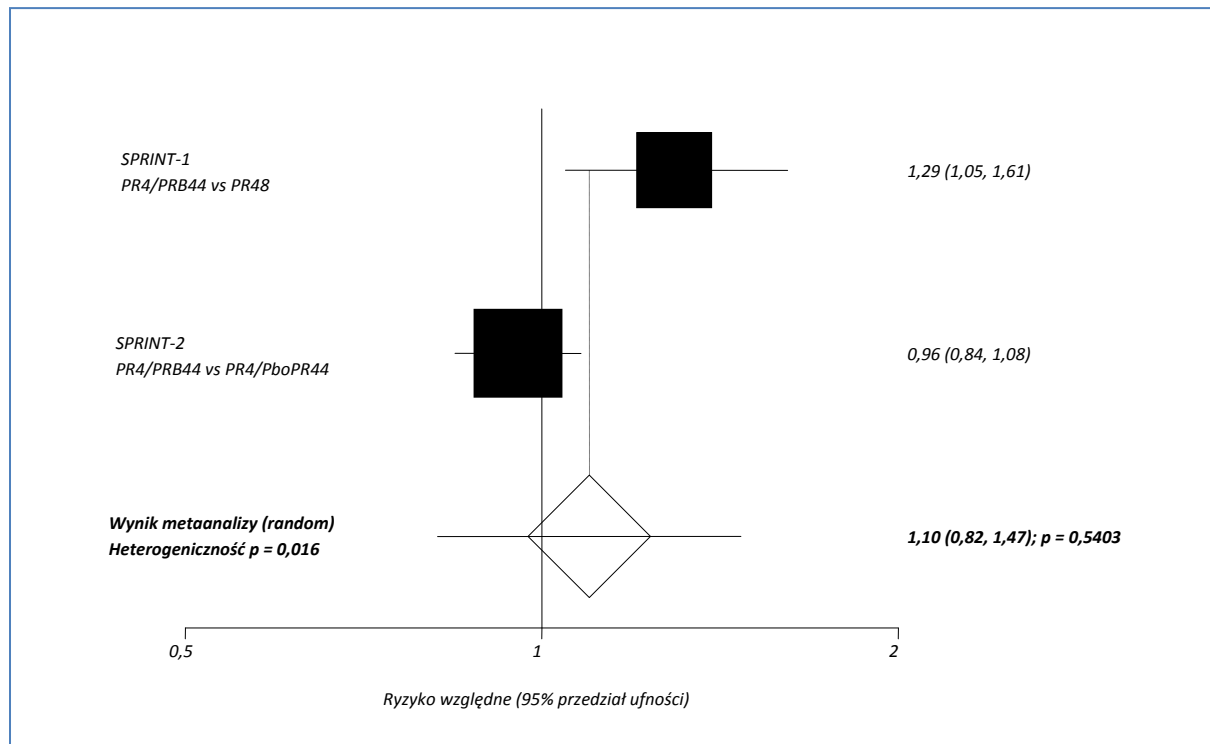
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;
NS nieistotnie statystycznie.

Leczenie boceprewirem według schematu przyjętego w grupie PR4/PRB44 badania *SPRINT-1* wiązało się z wyższym o około 30% prawdopodobieństwem wystąpienia zmęczenia w porównaniu z leczeniem stosowanym w grupie kontrolnej, RR = 1,29 (95% CI: 1,05; 1,61). Był to jedyny istotny wynik spośród wszystkich przeprowadzonych porównań. Stosując analizowany wariant leczenia u 7 chorych należy się spodziewać, że u jednego więcej pacjenta wystąpi zmęczenie, niż gdyby podawać im w tym czasie standardową terapię, NNH = 7 (95% CI: 4; 35).

Dane odnalezione w powyższych badaniach umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia zmęczenia, której wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 82. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmęczenia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.



Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko wystąpienia zmęczenia w wyniku stosowania leczenia boceprewirem ze standardową terapią według schematu stosowanego w grupie PR4/PRB44, zamiast leczenia standardowego nie było istotne statystycznie. Z uwagi na istotną heterogeniczność danych, w obliczeniach zastosowano model efektów losowych ($p = 0,016$).

2.7.5.7.1.2 Objawy grypopodobne

W analizowanych próbach klinicznych (*SPRINT-1* i *SPRINT-2*) odnotowano choroby przypominające grypę. Dane dotyczące takich działań niepożądanych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 200. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły choroby grypopodobne; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>SPRINT-1</i>	PR4/PRB24	103	21	20%					0,85 (0,51; 1,41); NS*
	PR4/PRB44	103	15	15%					0,61 (0,34; 1,07); NS*
					PR48	104	25	24%	0,93 (0,57; 1,52); NS*
	PRB28	107	24	22%					0,77 (0,45; 1,29); NS*
	PRB48	103	19	18%					2,01 (0,85; 4,34); NS*
	PRB48'	16	6	38%	ldPRB48	59	11	19%	0,97 (0,75; 1,24); p = 0,80
<i>SPRINT-2</i> [§]	PR4/PRB24 [^]	368	91	25%					0,89 (0,68; 1,14)*; p = 0,39
					PR4/PboPR44	363	93	26%	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

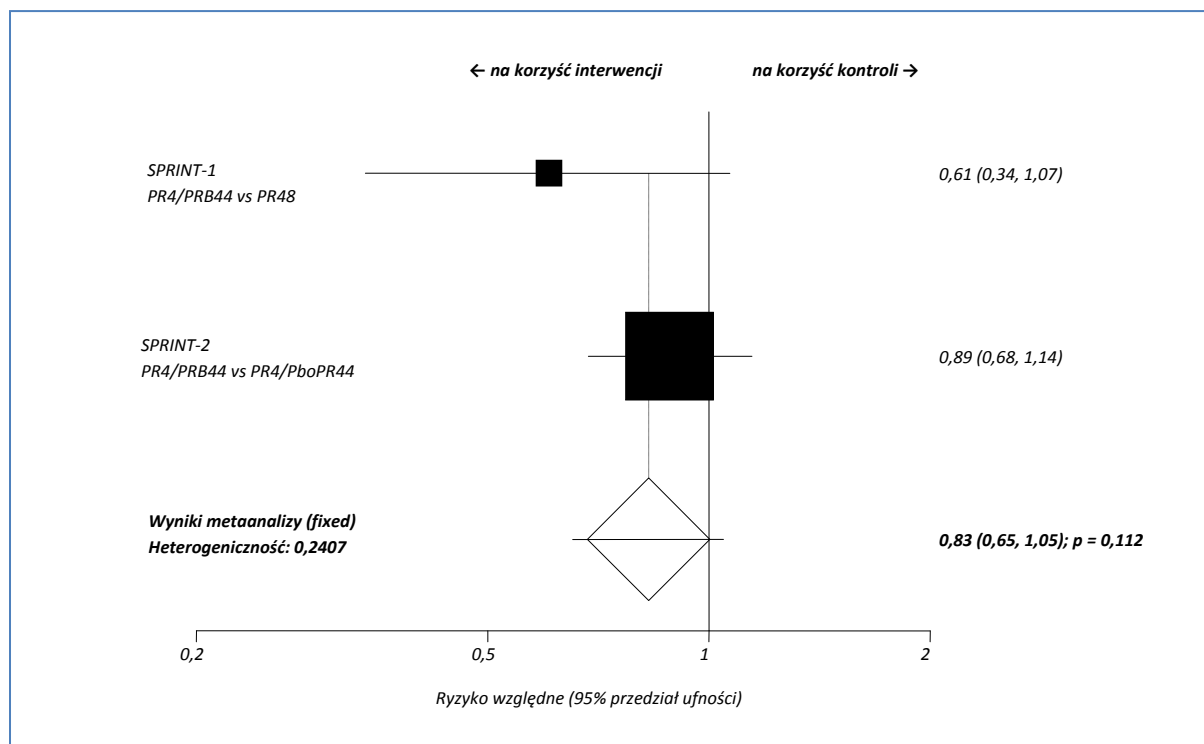
[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotnie statystycznie.

Obliczone ryzyko względne wystąpienia chorób grypopodobnych w grupach otrzymujących boceprewir, peg-IFN i rybawirynę w porównaniu do kontroli bez boceprewiru w obu próbach klinicznych nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej.

Powyższe dane umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy porównującej ryzyko wystąpienia objawów grypopodobnych w grupach leczonych boceprewirem i standardową terapią z grupami ze standardową terapią. Wynik przeprowadzonej analizy przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 83. Metaanaliza ryzyka wystąpienia chorób grypopodobnych; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami leczonymi boceprewirem, peg-IFN α -2b i rybawiryną, a grupami stosującymi standardową terapię, RR = 0,83 (95% CI: 0,65; 1,05), p = 0,112. W celu przeprowadzenia metaanalizy wykorzystano model efektów stałych, ponieważ heterogeniczność dostępnych danych była nieistotna statystycznie (p = 0,2407).

2.7.5.7.1.3 Gorączka

Stany gorączki występowały u chorych poddanych leczeniu boceprewirem zarówno w badaniu SPRINT-1, jak również SPRINT-2. Informacje na temat częstości występowania tego działania niepożądanego zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 201. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła gorączka; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
SPRINT-1	PR4/PRB24	103	27	26%					0,78 (0,51; 1,18); NS*
	PR4/PRB44	103	35	34%	PR48	104	35	34%	1,01 (0,69; 1,48); NS*
	PRB28	107	28	26%					0,78 (0,51; 1,18); NS*

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
	PRB48	103	41	40%					1,18 (0,83; 1,70); NS*
	PRB48'	16	7	44%	ldPRB48	59	26	44%	0,99 (0,50; 1,71); NS*
SPRINT-2	PR4/PRB24^	368	123	33%					<u>1,00</u> <u>(0,82; 1,23)*</u> ; <u>p = 0,99</u>
	PR4/PRB44	366	118	32%	PR4/PboPR44	363	121	33%	0,97 (0,79; 1,19)*; p = 0,81

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

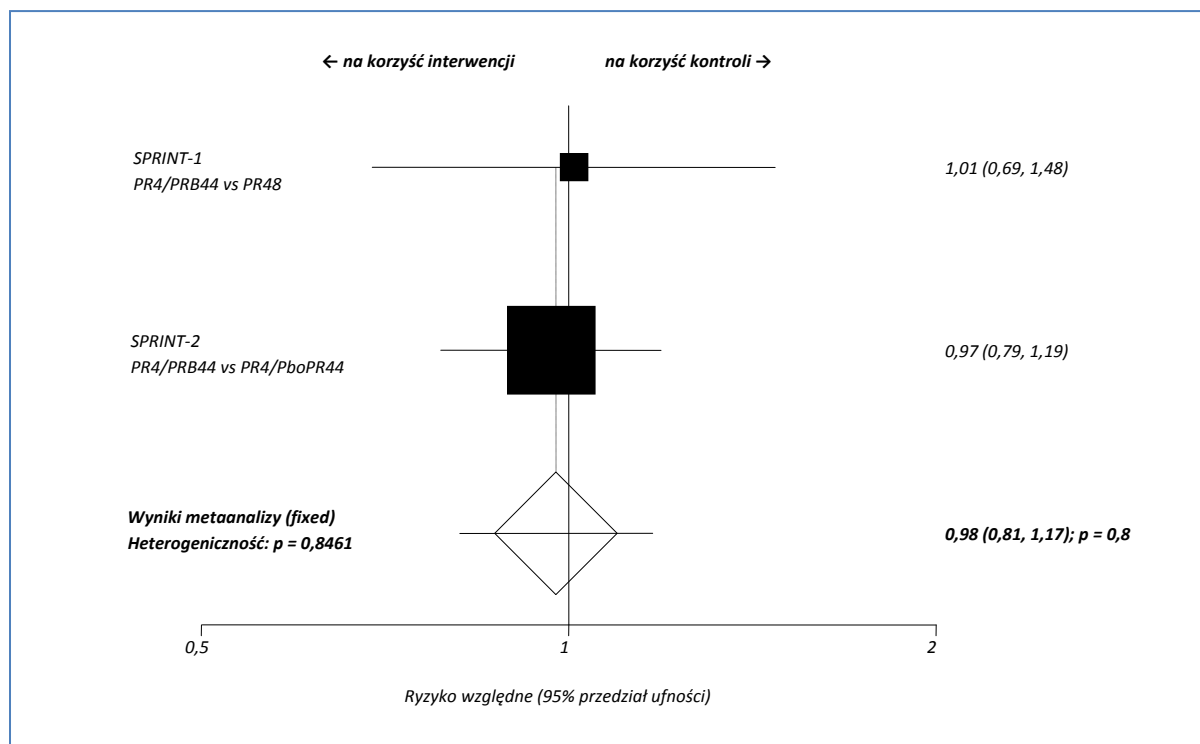
^ jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Częstość występowania gorączki w obydwu badaniach w grupach z boceprewirem występowała u 26% do 44% pacjentów i była zbliżona do częstości występowania tego zdarzenia w grupach kontrolnych, w których odnotowano ją u 33-44% chorych. Ryzyko względne obliczone dla każdego z porównań nie było istotne statystycznie.

Na wykresie poniżej zaprezentowano wynik metaanalizy ryzyka względnego wystąpienia gorączki w grupach leczonych boceprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α -2b i rybawiryną w porównaniu do standardowej terapii, wykonanej na podstawie danych z badań *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Wykres 84. Metaanaliza ryzyka wystąpienia gorączki; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.



Metaanaliza danych z dwóch badań nie wykazała istotnych różnic w ryzyku wystąpienia gorączki pomiędzy terapią trójlekową a standardowym leczeniem. Poszerzenie standardowej terapii o boceprewir wiąże się z podobnym prawdopodobieństwem wystąpienia gorączki, jak w przypadku stosowania wyłącznie peg-IFN α -2b i rybawiryny, RR = 0,98 (95% CI: 0,81; 1,17). Uzyskany wynik nie był istotny statystycznie (p = 0,8). W związku z nieistotną heterogenicznością wykorzystanych do obliczeń danych, w metaanalizie zastosowano model efektów stałych (p = 0,8461).

2.7.5.7.1.4 Astenia

Dane na temat częstości występowania astenii zaprezentowano w badaniu SPRINT-2. Przedstawiono je w tabeli poniżej.

Tabela 202. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła astenia; populacja chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
SPRINT-2 ^S	PR4/PRB24 [^]	368	55	15%	PR4/PboPR44	363	70	19%	0,78 (0,56; 1,07)*; p = 0,14
	PR4/PRB44	366	70	19%					0,99 (0,74; 1,33)*; p = 0,99

- * obliczono na podstawie dostępnych danych;
- § dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;
- ^ jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;
- NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *SPRINT-2* astenię odnotowano u 15-19% chorych. W żadnym z analizowanych porównań (PR4/PRB24 i PR4/PRB44 vs kontrola) obliczone ryzyko względne nie było istotne statystycznie (odpowiednio $p = 0,14$ i $p = 0,99$).

2.7.5.7.1.5 Drażliwość

Informacje na temat stanów podwyższonej drażliwości dostarczyli jedynie autorzy badania *SPRINT-2*. Dane dotyczące częstości tego zdarzenia niepożądanego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 203. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła drażliwość; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>SPRINT-2</i> [§]	PR4/PRB24 [^]	368	81	22%	PR4/PboPR44	363	86	24%	0,93 (0,71; 1,21)*; $p = 0,60$
	PR4/PRB44	366	83	23%					0,96 (0,74; 1,25)*; $p = 0,79$

- * obliczono na podstawie dostępnych danych;
- § dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;
- ^ jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;
- NS nieistotne statystycznie.

Stan drażliwości odnotowano u 22% i 23% chorych odpowiednio w grupie PR4/PRB24 i PR4/PRB44, podczas gdy w grupie kontrolnej owe działanie stwierdzono u 24% pacjentów. Obliczone ryzyko względne dla porównań PR4/PRB24 i PR4/PRB44 vs kontrola nie było istotne statystycznie, odpowiednio $p = 0,60$ i $p = 0,79$.

2.7.5.7.1.6 Dreszcze

Informacje o liczbie i odsetku chorych, którzy odczuwali dreszcze (z ang. *chills*), przedstawione w badaniach *SPRINT-1* i *SPRINT-2*, zamieszczono w poniższej tabeli. Pogrubioną czcionką wyróżniono istotne statystycznie wyniki.

Tabela 204. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły dreszcze; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
SPRINT-1	PR4/PRB24	103	31	30%					0,89 (0,60; 1,33); NS*
	PR4/PRB44	103	35	34%					1,01 (0,69; 1,48); NS*
	PRB28	107	31	29%	PR48	104	35	34%	0,86 (0,58; 1,28); NS*
	PRB48	103	33	32%					0,95 (0,64; 1,40); NS*
	PRB48'	16	5	31%	ldPRB48	59	26	44%	0,71 (0,31; 1,39); NS*
SPRINT-2	PR4/PRB24 [^]	368	134	36%					1,30 (1,05; 1,60)*; p = 0,02; NNH = 13 (7; 66)*
	PR4/PRB44	366	121	33%	PR4/PboPR44	363	102	28%	1,18 (0,95; 1,47)*; p = 0,15

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

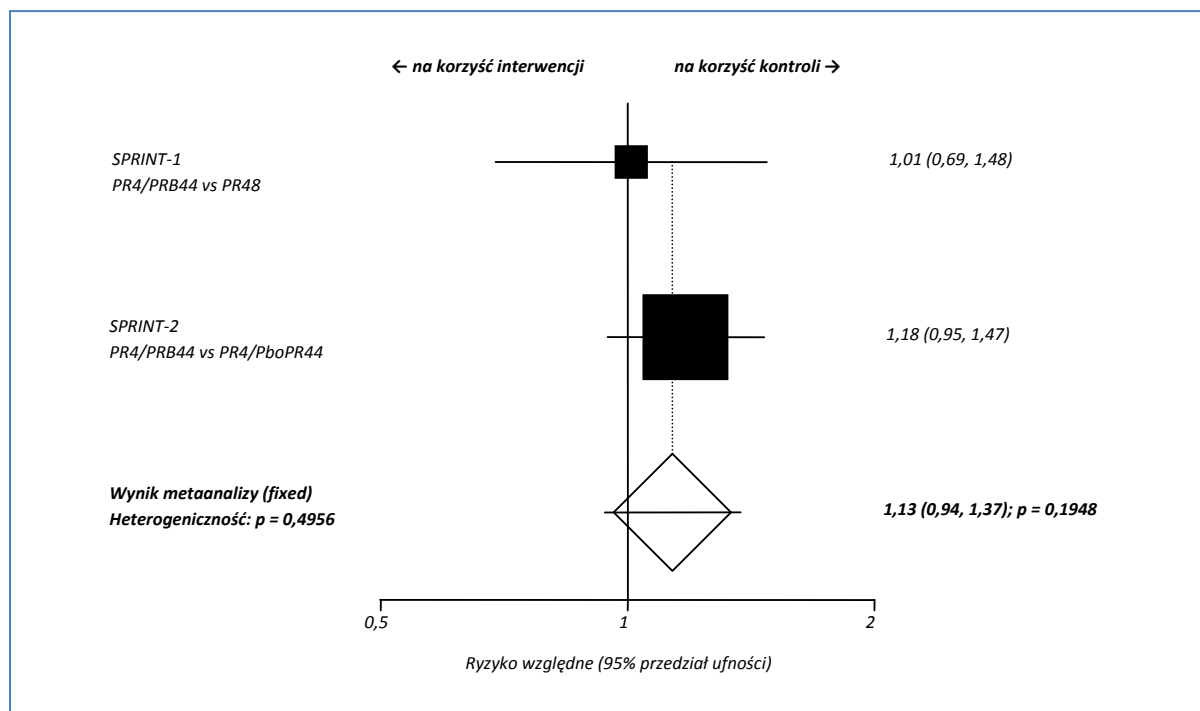
[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Zarówno w badaniu *SPRINT-1* jak i w badaniu *SPRINT-2*, dreszcze występowały u około co trzeciego chorego we wszystkich grupach. Oszacowane ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego było nieistotne statystycznie w większości porównań. Jedynie w badaniu *SPRINT-2* wykazano istotne różnice ($p = 0,02$) w prawdopodobieństwie wystąpienia dreszczy dla porównania grupy z terapią zależną od odpowiedzi z grupą kontrolną (PR4/PRB24 vs PR4/PboPR44). Ryzyko wystąpienia dreszczy u chorych z grupy PR4/PRB24 było o 30% większe niż u chorych z grupy kontrolnej, RR = 1,30 (95% CI: 1,05; 1,60). Stosując wspomniany schemat leczenia u 13 chorych, można spodziewać się wystąpienia dreszczy u jednego dodatkowego chorego, niż w przypadku stosowania leczenia standardowego, NNH = 13 (95% CI: 7; 66).

Na poniższym wykresie przedstawiono wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia dreszczy, przeprowadzonej na podstawie danych z badań *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Wykres 85. Metaanaliza ryzyka wystąpienia dreszczy; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.



Ryzyko wystąpienia dreszczy w grupach leczonych boceprewirem i standardową terapią według schematu PR4/PRB44, w porównaniu do grup kontrolnych wyniosło 1,13 (95% CI: 0,94; 1,37), ale nie był to znamienne statystycznie wynikiem ($p = 0,1948$). Z uwagi na nieistotny wynik testu heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,4956$), w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych.

2.7.5.7.1.7 Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Jedynym lekiem podawanym w obu badaniach w postaci iniekcji podskórnej był peg-IFN α -2b. Autorzy badania SPRINT-1 odnotowali działania niepożądane związane z miejscem podawania tego leku, nie wyszczególnili jakie reakcje obserwowano. Natomiast w próbie SPRINT-2 przedstawiono dane dotyczące chorych, u których w miejscu wstrzyknięcia wystąpiło zakażenie. Informacje dotyczące opisywanych działań niepożądanych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 205. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)
	grupa	N	n %	grupa	N	n %	
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ogółem							
SPRINT-1	PR4/PRB24	103	5 5%	PR48	104	10 10%	0,50 (0,19; 1,36); NS*
	PR4/PRB44	103	11 11%				1,11 (0,50; 2,45); NS*

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
	PRB28	107	9	8%					0,87 (0,38; 2,02); NS*
	PRB48	103	9	9%					0,91 (0,39; 2,09); NS*
	PRB48'	16	4	25%	ldPRB48	59	21	36%	0,70 (0,27; 1,55); NS*
Zakażenia w miejscu wstrzyknięcia									
<i>SPRINT-2</i> [§]	PR4/PRB24 [^]	368	0	0%					<u>0,99</u> <u>(0,06; 17,05); NS*</u>
	PR4/PRB44	366	1	< 1%	PR4/PboPR44	363	0	0%	2,98 (0,25; 36,14); NS*

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotnie statystycznie.

Częstość występowania powikłań związanych z iniekcją peg-IFN α -2b w badaniu *SPRINT-1* była różna w zależności od grupy – odsetek chorych, u których zaobserwowano opisywane działanie niepożądane w grupach analizowanych w pierwszej części tego badania wynosił od 5% do 11% oraz 10% w grupie kontrolnej. Natomiast w drugiej części badania, w grupie PRB48' miejscowe reakcje związane z iniekcją pojawiały się u co czwartego pacjenta a w grupie kontrolnej ldPRB48 średnio u co trzeciego. Dla porównania, w całym badaniu *SPRINT-2* odnotowano tylko jeden przypadek zakażenia w okolicy iniekcji. Obliczone ryzyko względne wystąpienia reakcji związanej z iniekcją leku dla wszystkich analizowanych grup z obu badań nie osiągnęło poziomu znamienności statystycznej.

Ponieważ w badaniu *SPRINT-1* zaprezentowano ogólne dane dotyczące reakcji w miejscu iniekcji, bez wyszczególniania konkretnych działań niepożądanych, a w próbie *SPRINT-2* dane dotyczyły zakażenia w miejscu podania leku, niemożliwe było przeprowadzenie metaanalizy.

2.7.5.7.2 Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej

2.7.5.7.2.1 Świąd

Dane dotyczące powyższego działania niepożądanego przedstawiono jedynie w badaniu *SPRINT-2*. W tabeli poniżej zamieszczono dane dotyczące liczby i odsetka chorych, u których odnotowano świąd.

Tabela 206. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił świąd; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
SPRINT-2 [§]	PR4/PRB24 [^]	368	87	24%	PR4/PboPR44	363	98	27%	0,88 (0,68; 1,12)*; p = 0,31
	PR4/PRB44	366	94	26%					0,95 (0,75; 1,21)*; p = 0,74

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniu SPRINT-2 świąd występował u około co czwartego chorego w każdej z grup. Oszacowane ryzyko wystąpienia świądu w obu grupach z boceprewirem było mniejsze, w porównaniu do kontroli, ale wynik był nieistotny statystycznie.

2.7.5.7.2.2 Wysypka

Dane dotyczące liczby i odsetka chorych z wysypką odnaleziono jedynie w badaniu SPRINT-2. Informacje o tych chorych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 207. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła wysypka; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
SPRINT-2 [§]	PR4/PRB24 [^]	368	93	25%	PR4/PboPR44	363	83	23%	1,11 (0,85; 1,43)*; p = 0,49
	PR4/PRB44	366	88	24%					1,05 (0,81; 1,37)*; p = 0,73

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Powyższe działanie niepożądane występowało z umiarkowaną częstością w obu grupach z boceprewirem. Wysypkę obserwowano u 23-25% uczestników badania. Autorzy badania SPRINT-2 nie wykazali statystycznie znamienych różnic pomiędzy grupami z boceprewirem a kontrolą ($p = 0,49$ i $p = 0,73$).

2.7.5.7.2.3 Suchość skóry

Jedynie w badaniu *SPRINT-2* opisywano wystąpienie suchości skóry. Dane dotyczące tego działania niepożądanego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 208. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła suchość skóry; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>SPRINT-2</i> ^S	PR4/PRB24 [^]	368	67	18%	PR4/PboPR44	363	66	18%	1,00 (0,74; 1,36)*; p = 0,99
	PR4/PRB44	366	86	23%					1,29 (0,97; 1,72)*; p = 0,08

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^S dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV wykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlewkowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotnie statystycznie.

Autorzy analizowanego badania podali, że pomiędzy poszczególnymi grupami w których podawano boceprewir a grupą kontrolną nie odnotowano żadnych znamiennych różnic pod względem częstości występowania suchości skóry. Oszacowane ryzyko względne dla porównań PR4/PRB24 i PR4/PRB44 vs kontrola nie uzyskało znamienność statystyczną, chorzy z tych grup byli w podobnym stopniu narażeni na wystąpienie suchości skóry, jak chorzy z grupy kontrolnej, odpowiednio $p = 0,99$ i $p = 0,08$.

2.7.5.7.2.4 Utrata włosów

Dane dotyczące utraty włosów przedstawiono w obydwu próbach klinicznych, *SPRINT-1* i *SPRINT-2*. Poniższa tabela zawiera informacje dotyczące tego działania niepożądanego. Pogrubioną czcionką zaznaczono statystycznie znamienne wyniki

Tabela 209. Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano utratę włosów; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
<i>SPRINT-1</i>	PR4/PRB24	103	30	29%	PR48	104	27	26%	1,12 (0,72; 1,75); NS*
	PR4/PRB44	103	35	34%					1,31 (0,86; 2,00); NS*
	PRB28	107	36	34%					1,30 (0,86; 1,98); NS*
	PRB48	103	30	29%					1,12 (0,72; 1,75); NS*

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
	PRB48'	16	5	31%	IdPRB48	59	19	32%	0,97 (0,41; 1,99); NS*
SPRINT-2 [§]	PR4/PRB24 [^]	368	75	20%					0,75 (0,57; 0,97)*: p = 0,03; NNT = 15 (8; 140)*
					PR4/PboPR44	363	99	27%	
	PR4/PRB44	366	104	28%					1,04 (0,83; 1,32)*; p = 0,74

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

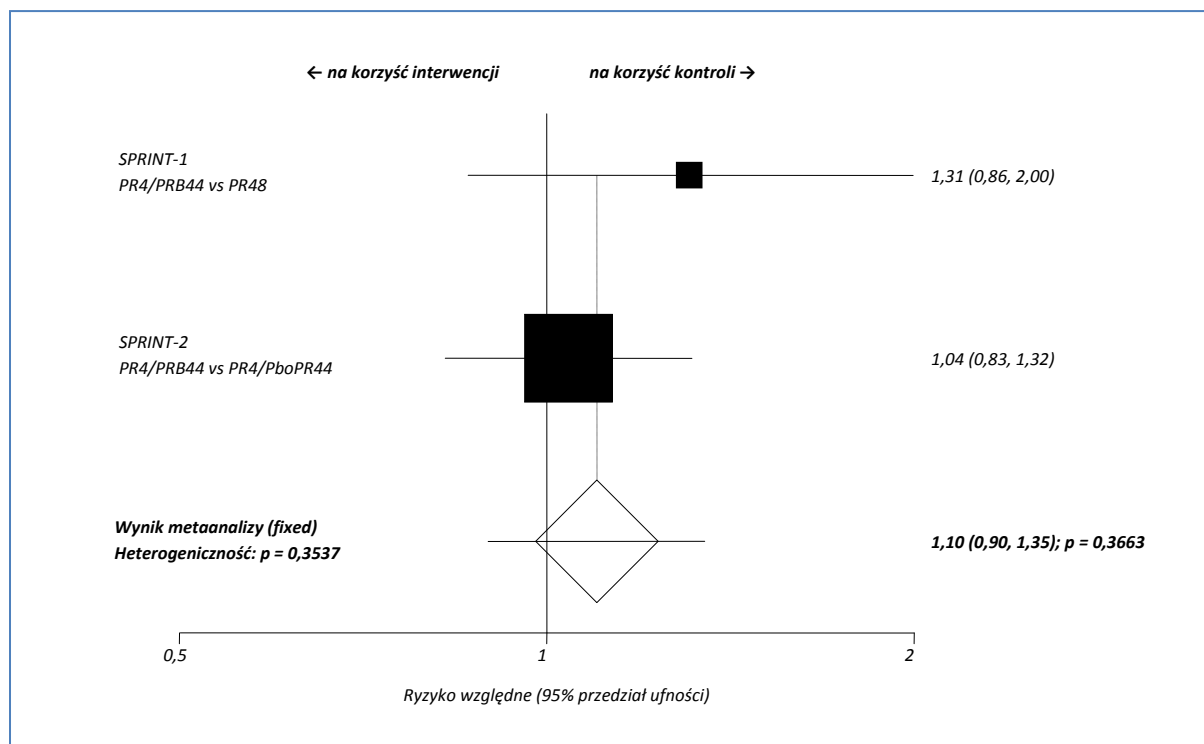
[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlewkowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotnie statystycznie.

W przypadku żadnego z przeprowadzonych porównań na podstawie danych z badania *SPRINT-1* nie wykazano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania utraty włosów. Natomiast w przypadku porównania grup PR4/PRB23 i PR4/PboPR44 z badania *SPRINT-2*, ryzyko wystąpienia łysienia było istotnie ($p = 0,03$) mniejsze u chorych leczonych terapią trójlewkową, RR = 0,75 (95% CI: 0,57; 0,97). Uzyskana wartość NNT pozwala stwierdzić, że stosując taki wariant leczenia u 15 chorych unikniemy jednego przypadku utraty włosów więcej, niż stosując standardową terapię, NNH = 15 (95% CI: 8; 140).

Przeprowadzono metaanalizę danych wyjściowych z obydwu badań, dotyczących liczby i odsetka chorych, u których zaobserwowano utratę włosów. Wyniki prezentuje poniższy wykres.

Wykres 86. Metaanaliza ryzyka wystąpienia utraty włosów; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p = 0,3663$) w ryzyku wystąpienia utraty włosów pomiędzy grupami PR4/PRB44 a grupami kontrolnymi, oszacowane ryzyko względne wyniosło 1,10 (95% CI: 0,90; 1,35). Do przeprowadzenia analizy wykorzystano model efektów stałych z powodu nieistotnej heterogeniczności danych ($p = 0,3537$).

2.7.5.7.3 Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

2.7.5.7.3.1 Nudności

Występowanie powyższego działania niepożądanego stwierdzono w obu badaniach (SPRINT-1, SPRINT-2) włączonych do oceny bezpieczeństwa stosowania różnych schematów leczenia boceprewirem. Wyniki dotyczące nudności, w postaci liczby i odsetka pacjentów, u których ona wystąpiła zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 210. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
SPRINT-1	PR4/PRB24	103	42	41%	PR48	104	45	43%	0,94 (0,68; 1,30); NS*
	PR4/PRB44	103	48	47%					1,08 (0,80; 1,46); NS*

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%	
	PRB28	107	41	38%					0,89 (0,64; 1,23); NS*	
	PRB48	103	56	54%					1,26 (0,95; 1,67); NS*	
	PRB48'	16	10	63%	IdPRB48	59	35	59%	1,05 (0,63; 1,53); NS*	
SPRINT-2	PR4/PRB24^	368	175	48%					<u>1,13</u> <u>(0,96; 1,33);</u> <u>p = 0,16</u>	
					PR4/PboPR44	363	153	42%		
	PR4/PRB44	366	159	43%					1,03 (0,87; 1,22)*; p = 0,76	

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

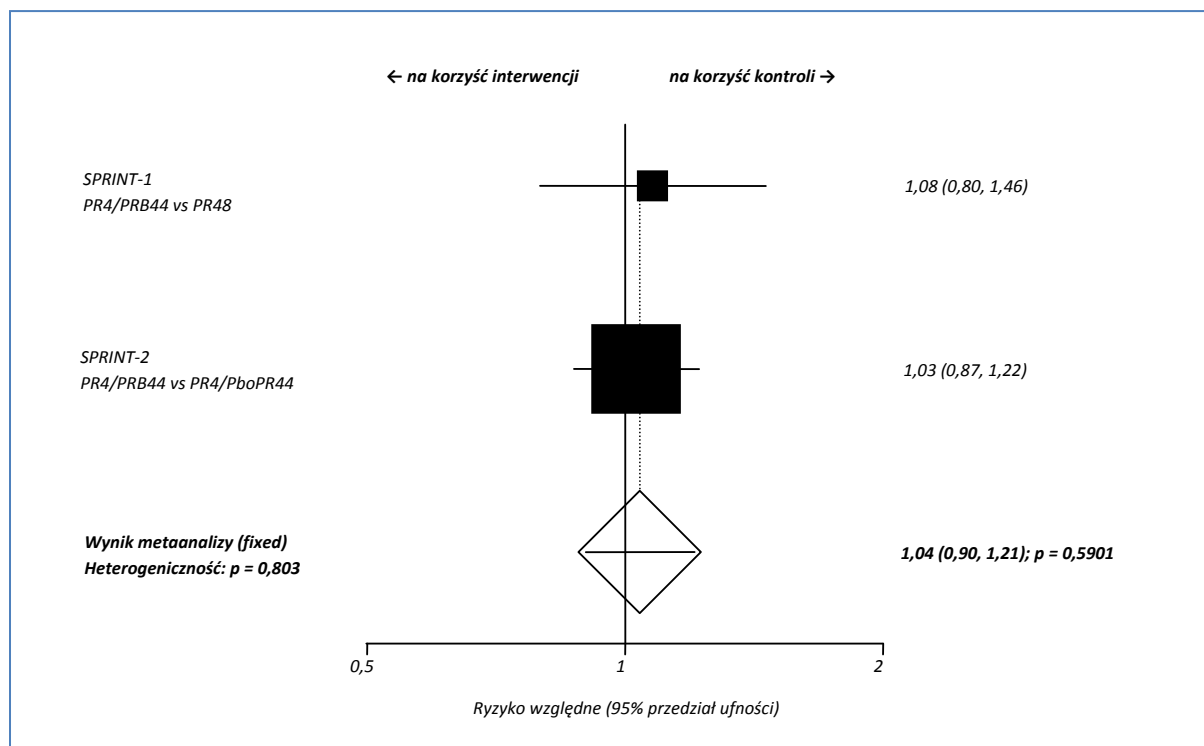
^ jeśli RNA HCV wykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

We wszystkich przeprowadzonych porównaniach, zarówno w badaniu *SPRINT-1* jak i w badaniu *SPRINT-2*, uzyskane ryzyko względne nie było istotne statystycznie, co sugeruje, że leczenie boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią (niezależnie od przyjętego schematu) nie wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia nudności, w porównaniu do standardowej terapii.

Dane z analizowanych badań umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia nudności. Jej wyniki zamieszczono na poniższym wykresie.

Wykres 87. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.



Oszacowane w metaanalizie ryzyko wystąpienia nudności nie wykazało istotnych różnic pomiędzy grupami, w których podawano boceprewir ze standardową terapią, a kontrolą, RR = 1,04 (95% CI: 0,90; 1,21), p = 0,5901. W metaanalizie wykorzystano model efektów stałych, z powodu nieistotnej heterogeniczności danych (p = 0,803).

2.7.5.7.3.2 Biegunka

Zarówno autorzy badania SPRINT-1, jak i próby SPRINT-2 odnotowali przypadki biegunki. Informacje dotyczące liczby i odsetka pacjentów, którzy doświadczyli tego działania niepożądanego zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 211. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
SPRINT-1	PR4/PRB24	103	27	26%				1,19 (0,73; 1,92); NS*	
	PR4/PRB44	103	29	28%	PR48	104	23	22%	1,27 (0,80; 2,05); NS*
	PRB28	107	28	26%				1,18 (0,74; 1,91); NS*	
	PRB48	103	25	24%				1,10 (0,67; 1,80); NS*	

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
	PRB48'	16	5	31%	IdPRB48	59	14	24%	1,32 (0,54; 2,86); NS*
SPRINT-2 [§]	PR4/PRB24 [^]	368	80	22%					<u>1,00</u> (0,76; 1,31)*; p = 0,99
	PR4/PRB44	366	100	27%	PR4/PboPR44	363	79	22%	1,26 (0,97; 1,62)*; p = 0,09

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

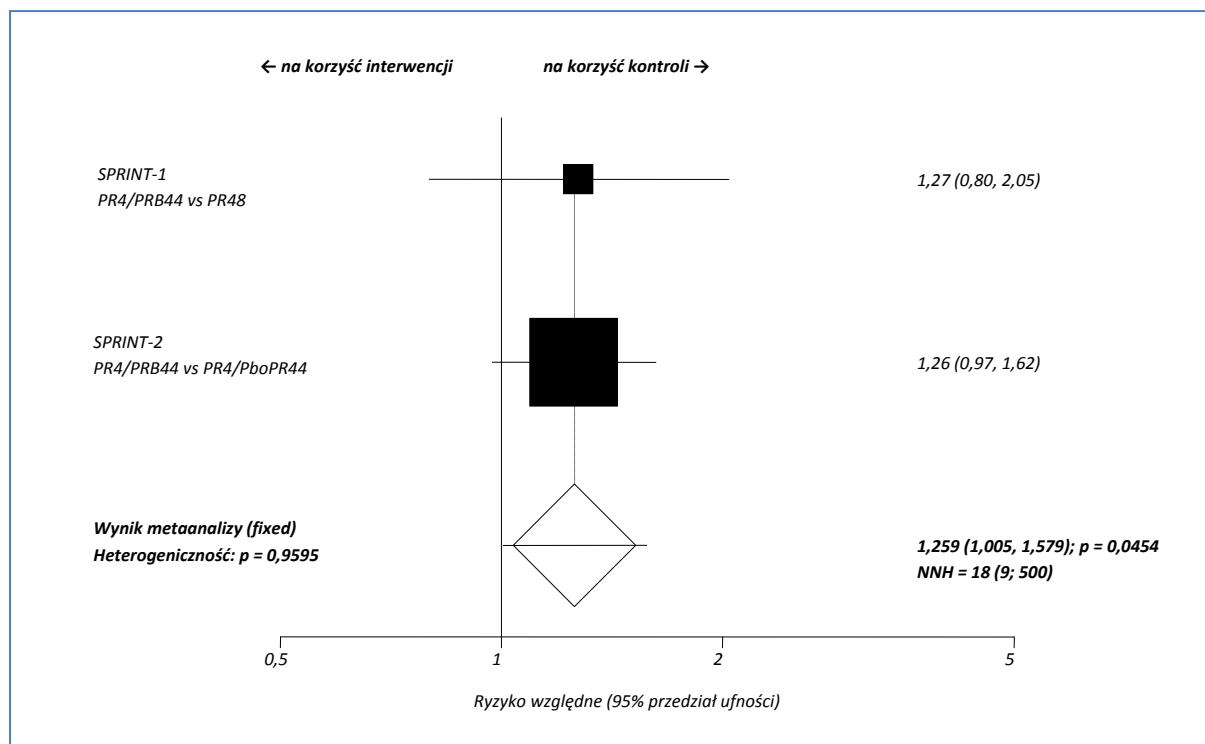
[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń, które nie wykazały znamiennych statystycznie różnic w częstości występowania biegunki u chorych przyjmujących inhibitor proteaz w porównaniu do kontroli bez boceprewiru, można wnioskować, że wprowadzenie boceprewiru do standardowej terapii nie zwiększa narażenia wystąpienia biegunki, w porównaniu do stosowania samej standardowej terapii.

Dane z prób klinicznych *SPRINT-1* i *SPRINT-2* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia biegunki, której wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 88. Metaanaliza ryzyka wystąpienia biegunki; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.



Oszacowane w wyniku metaanalizy ryzyko wystąpienia biegunki u chorych leczonych boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią było o 26% większe w porównaniu do kontroli, RR = 1,259 (95% CI: 1,005; 1,579), ale uzyskany wynik był na granicy istotności statystycznej (p = 0,0454). Stosując leczenie boceprewirem, peg-IFN i rybawiryną wg schematu PR4/PRB44 u 18 chorych zakażonych HCV-1, zamiast leczenia standardowego, ryzykujemy wystąpienie biegunki u jednego pacjenta więcej, NNH = 18 (95% CI: 9; 500). Metaanalizę przeprowadzono z wykorzystaniem modelu efektów stałych, z uwagi na nieistotną heterogeniczność danych (p = 0,9595).

2.7.5.7.3.3 Wymioty

Działania niepożądane w postaci wymiotów odnotowali zarówno autorzy badania SPRINT-1, jak i SPRINT-2. Uzyskane przez nich dane zamieszczono w poniższej tabeli, pogrubionym drukiem wyróżniając istotne wyniki.

Tabela 212. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły wymioty; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
SPRINT-1	PR4/PRB24	103	15	15%	PR48	104	5	5%	3,03 (1,19; 7,80); NNH = 11 (6; 55)*
	PR4/PRB44	103	17	17%					

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
									NNH = 9 (5; 29)*
	PRB28	107	24	22%					4,67 (1,93; 11,51); NNH = 6 (4; 12)*
	PRB48	103	25	24%					5,05 (2,10; 12,41); NNH = 6 (4; 10)*
	PRB48'	16	7	44%	IdPRB48	59	11	19%	2,35 (1,05; 4,84); NNH = 4 (2; 86)*
<i>SPRINT-2</i> [§]	PR4/PRB24 [^]	368	75	20%					<u>1,30 (0,95; 1,77)*;</u> <u>p = 0,10</u>
	PR4/PRB44	366	72	20%	PR4/PboPR44	363	57	16%	1,25 (0,92; 1,72)*; p = 0,17

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

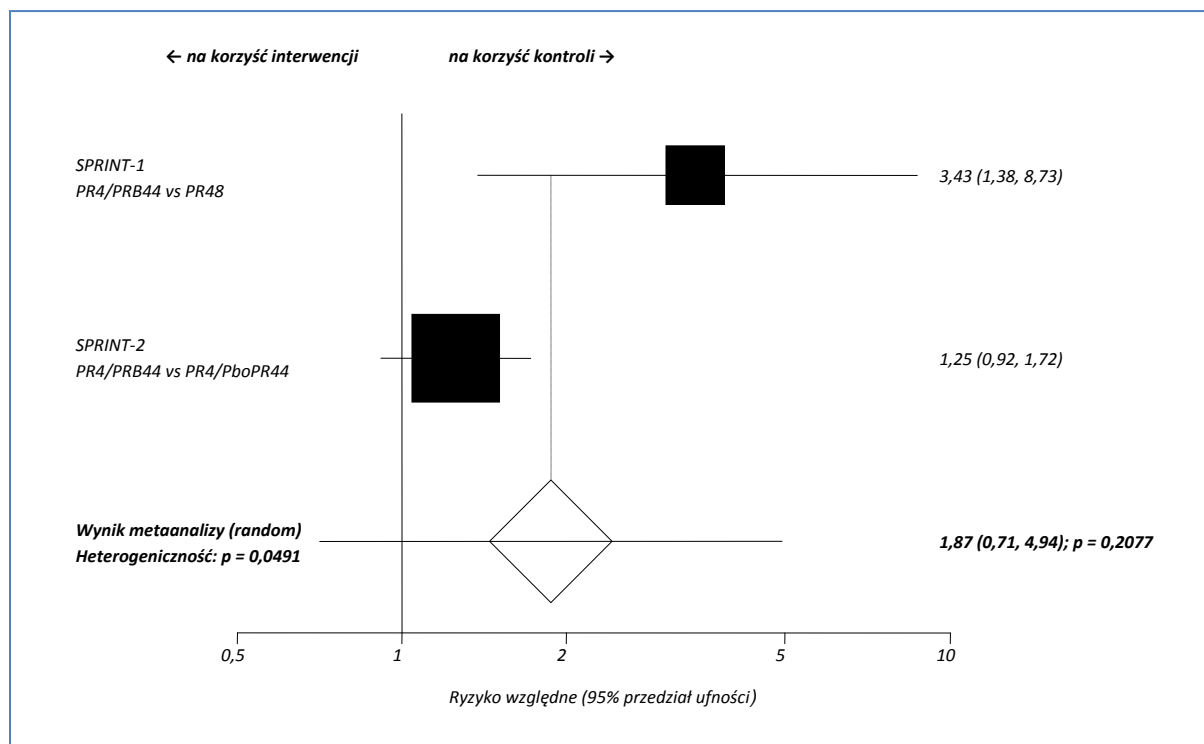
[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotnie statystycznie.

Ryzyko wystąpienia wymiotów u chorych w każdej z grup z boceprewirem w pierwszym etapie badania *SPRINT-1* było istotnie większe, w porównaniu do grupy kontrolnej. Również dla danych z drugiego etapu uzyskano istotne statystycznie wyniki – wymioty występowały częściej u chorych otrzymujących większą dawkę rybawiryny. Natomiast w badaniu *SPRINT-2* nie stwierdzono żadnych statystycznie znamienych różnic w częstości występowania tego działania niepożądanego u chorych z grup z boceprewirem i chorych w grupie kontrolnej.

Poniżej przedstawiono wynik metaanalizy danych z badań *SPRINT-1* i *SPRINT-2* dotyczących ryzyka wystąpienia wymiotów w grupach z boceprewirem i standardową terapią w porównaniu do standardowej terapii.

Wykres 89. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.



Prawdopodobieństwo wystąpienia wymiotów w grupach leczonych boceprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α -2b i rybawiryną, w porównaniu z kontrolą leczoną według tego samego schematu, ale bez boceprewiru, było o 87% większe, przy czym uzyskany wynik nie osiągnął poziomu znamienności statystycznej ($p = 0,2077$). Metaanalizę przeprowadzono z użyciem modelu efektów losowych, ponieważ heterogeniczność danych okazała się znamienna statystycznie ($p = 0,0491$).

2.7.5.7.4 Zaburzenia układu nerwowego

2.7.5.7.4.1 Ból głowy

Ból głowy był działaniem niepożądanym obserwowanym w próbach klinicznych SPRINT-1 i SPRINT-2. Dane uzyskane z tych badań, dotyczące liczby i odsetka chorych, którzy doświadczyli bólu głowy przedstawiono w poniższej tabeli. Istotne statystycznie wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 213. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
SPRINT-1	PR4/PRB24	103	41	40%	PR48	104	45	43%	0,92 (0,66; 1,27); NS*
	PR4/PRB44	103	54	52%					1,21 (0,91; 1,62); NS*

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
	PRB28	107	52	49%					1,12 (0,84; 1,51); NS*
	PRB48	103	44	43%					0,99 (0,72; 1,35); NS*
	PRB48'	16	13	81%	IdPRB48	59	29	49%	1,65 (1,09; 2,32); NNH = 4 (2; 22)*
SPRINT-2	PR4/PRB24 [^]	368	168	46%					<u>1,08</u> <u>(0,92; 1,28)*;</u> <u>p = 0,37</u>
	PR4/PRB44	366	167	46%	PR4/PboPR44	363	153	42%	1,08 (0,92; 1,28)*; p = 0,37

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

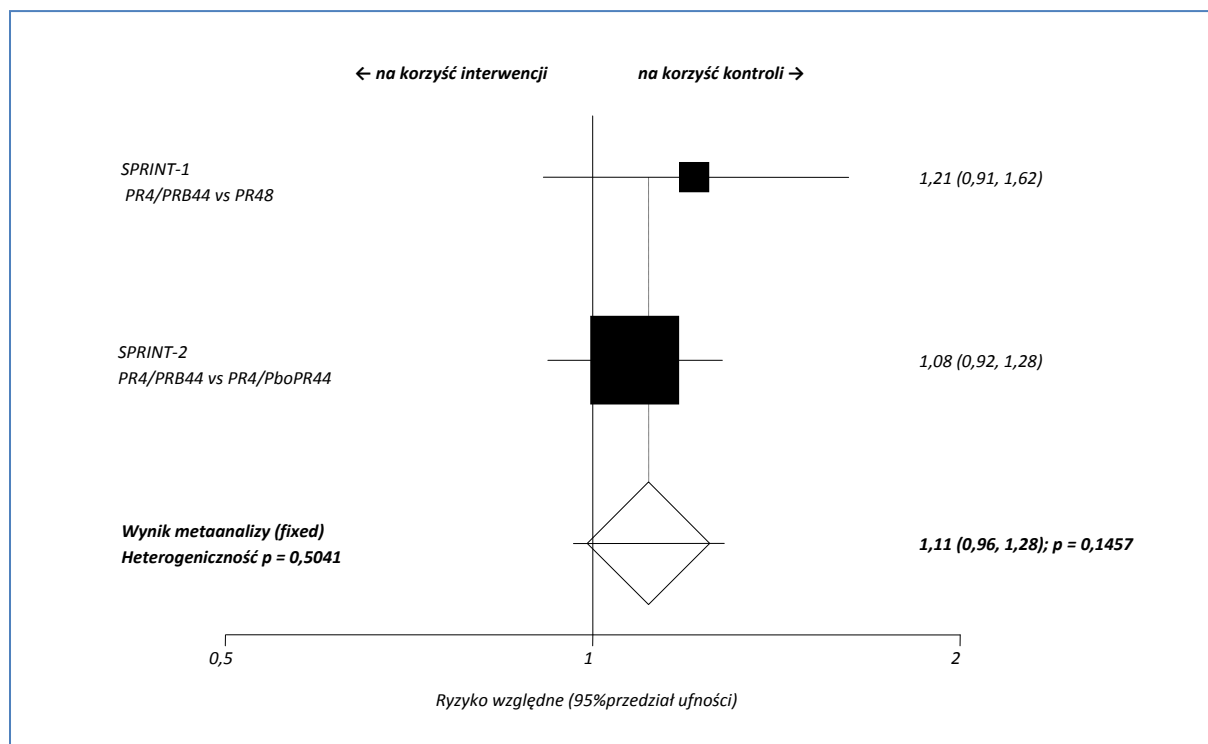
[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlewkowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

W obu włączonych badaniach ból głowy obserwowano u 40-50% pacjentów, jedynie w drugim etapie badania *SPRINT-1*, w grupie PRB48' odsetek ten wynosił 81%. Oszacowane ryzyko względne dla każdej z grup otrzymujących boceprewir i standardową terapię w porównaniu z kontrolą (w badaniu *SPRINT-2* i pierwszym etapie *SPRINT-1*), okazało się nieistotne statystycznie. Jedynie chorzy biorący udział w drugim etapie badania *SPRINT-1* w grupie PRB48' (standardowa dawka rybawiryny) mieli istotnie większe prawdopodobieństwo doświadczenia bólu głowy niż chorzy leczeni w grupie z małą dawką rybawiryny (IdPRB48), RR = 1,65 (95% CI: 1,09; 2,32). Podając czterem chorym boceprewir z peg-IFN i standardową dawką rybawiryny, zamiast takiej samej terapii, ale ze zmniejszoną dawką rybawiryny, ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku bólu głowy, NNH = 4 (95% CI: 2; 22).

Na podstawie danych uzyskanych w badaniach *SPRINT-1* oraz *SPRINT-2* przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia bólu głowy. Wyniki obliczeń przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 90. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.



Uzyskane w wyniku metaanalizy ryzyko wystąpienia bólu głowy u pacjentów leczonych boceprewirem ze standardową terapią było o 11% wyższe w porównaniu do chorych leczonych standardową terapią, RR = 1,11 (95% CI: 0,96; 1,28), jednak wynik nie osiągnął progu znamienności statystycznej ($p = 0,1457$). Ze względu na nieistotną heterogeniczność danych ($p = 0,5041$), w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych.

2.7.5.7.4.2 Zawroty głowy

Powyższe działanie niepożądane zostało odnotowane w obu próbach klinicznych. Dane odnalezione w tych badaniach dotyczące liczby i odsetka chorych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 214. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
SPRINT-1	PR4/PRB24	103	16	16%	PR48	104	16	15%	1,01 (0,54; 1,89); NS*
	PR4/PRB44	103	14	14%					0,88 (0,46; 1,69); NS*
	PRB28	107	19	18%					1,15 (0,63; 2,11); NS*
	PRB48	103	21	20%					1,33 (0,74; 2,38); NS*

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
	PRB48'	16	7	44%	ldPRB48	59	11	19%	2,35 (1,05; 4,84); NNH = 4 (2; 86)*
SPRINT-2 [§]	PR4/PRB24 [^]	368	80	22%					<u>1,32</u> <u>(0,97; 1,78)*;</u> <u>p = 0,08</u>
	PR4/PRB44	366	67	18%	PR4/PboPR44	363	60	17%	1,11 (0,81; 1,52)*; p = 0,56

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

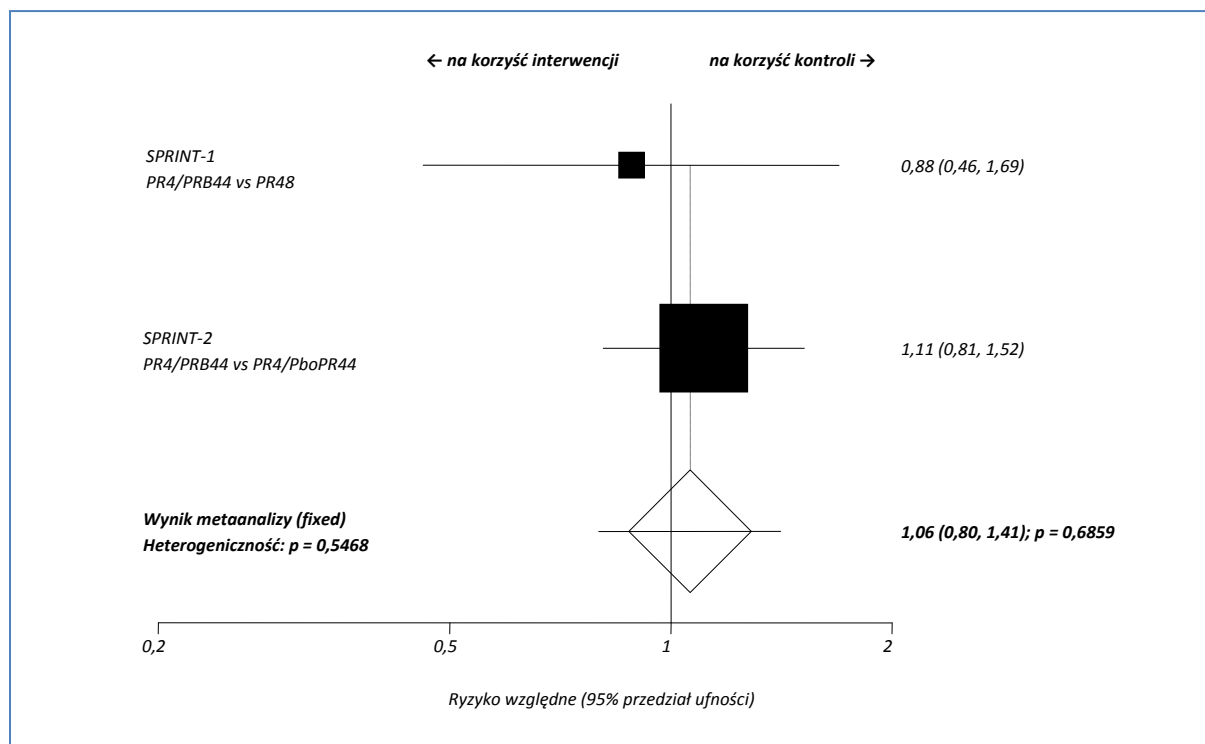
[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotnie statystycznie.

Ryzyko wystąpienia zawrotów głowy we wszystkich grupach z boceprewirem w pierwszej części badania *SPRINT-1* oraz w badaniu *SPRINT-2* było podobne, w porównaniu do grup kontrolnych. Jedynie w drugiej części badania *SPRINT-1* dla porównania PRB48' vs ldPRB48 prawdopodobieństwo wystąpienia tego działania niepożądanego było ponad 2-krotnie większe u chorych leczonych schematem ze standardowymi dawkami rybawiryny, w porównaniu do chorych otrzymujących mniejsze dawki tego leku, RR = 2,35 (95% CI: 1,05; 4,84). Lecząc 4 pacjentów boceprewirem w skojarzeniu z peg-IFN i standardowymi dawkami rybawiryny ryzykujemy wystąpieniem zawrotów głowy u jednego pacjenta więcej, niż gdyby leczyć ich w tym czasie tą samą terapią, ale ze zmniejszonymi dawkami rybawiryny, NNH = 4 (95% CI: 2; 86).

Na podstawie powyższych danych przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia zawrotów głowy, której wyniki zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 91. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zawrotów głowy; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.



Wynik przeprowadzonej metaanalizy okazał się nieistotny statystycznie ($p = 0,6859$), co oznacza, że chorzy leczeni trójlekową terapią (boceprewirem, peg-IFN α -2b i rybawiryną) są w podobnym stopniu narażeni na wystąpienie zawrotów głowy, jak chorzy poddani standardowemu leczeniu, RR = 1,06 (95% CI: 0,80; 1,41). Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem modelu efektów stałych, z uwagi na nieistotną heterogeniczność danych ($p = 0,5468$).

2.7.5.7.5 Zaburzenia układu krwiotwórczego lub limfotwórczego

2.7.5.7.5.1 Niedokrwistość

Dane dotyczące niedokrwistości przedstawiono w próbach klinicznych SPRINT-1 i SPRINT-2. W badaniu SPRINT-1 powyższe działanie niepożądane scharakteryzowano jako stężenie hemoglobiny poniżej poziomu 10 g/dl, które kontrolowano poprzez redukcję dawki rybawiryny o 400 mg/dzień we wszystkich analizowanych grupach, z wyjątkiem grupy z obniżoną dawką tego leku (IdPRB48), w przypadku której redukcję rozpoczynano od 200 mg/dzień. Dodatkowo, zmniejszono również dawkę boceprewiru o 200 mg – najpierw z 800 mg do 600 mg, a następnie do 400 mg, bez zmiany częstości jej przyjmowania. Należy zaznaczyć, że w świetle najnowszej charakterystyki produktu leczniczego zmniejszenie dawki boceprewiru nie jest zalecane, co może ograniczać wiarygodność wyników w kontekście aktualnej praktyki klinicznej.

Dane dotyczące niedokrwistości, odnalezione w obydwu badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 215. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła niedokrwistość; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%	
SPRINT-1	PR4/PRB24	103	55	53%					1,59 (1,15; 2,21); NNH = 6 (4; 17)*	
	PR4/PRB44	103	58	56%					1,67 (1,23; 2,32); NNH = 5 (3; 11)*	
					PR48	104	35	34%		1,67 (1,22; 2,31); NNH = 5 (3; 12)*
	PRB28	107	60	56%					1,56 (1,13; 2,17); NNH = 6 (4; 19)*	
	PRB48	103	54	52%					2,63 (1,40; 4,67); NNH = 3 (2; 9)*	
	PRB48'	16	10	63%	ldPRB48	59	14	24%		1,68 (1,39; 2,03)*; p < 0,001; NNH = 6 (4; 8)*
SPRINT-2	PR4/PRB24 [^]	368	182	49%					1,66 (1,37; 2,01)*; p < 0,001; NNH = 6 (4; 9)*	
					PR4/PboPR44	363	107	29%		

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

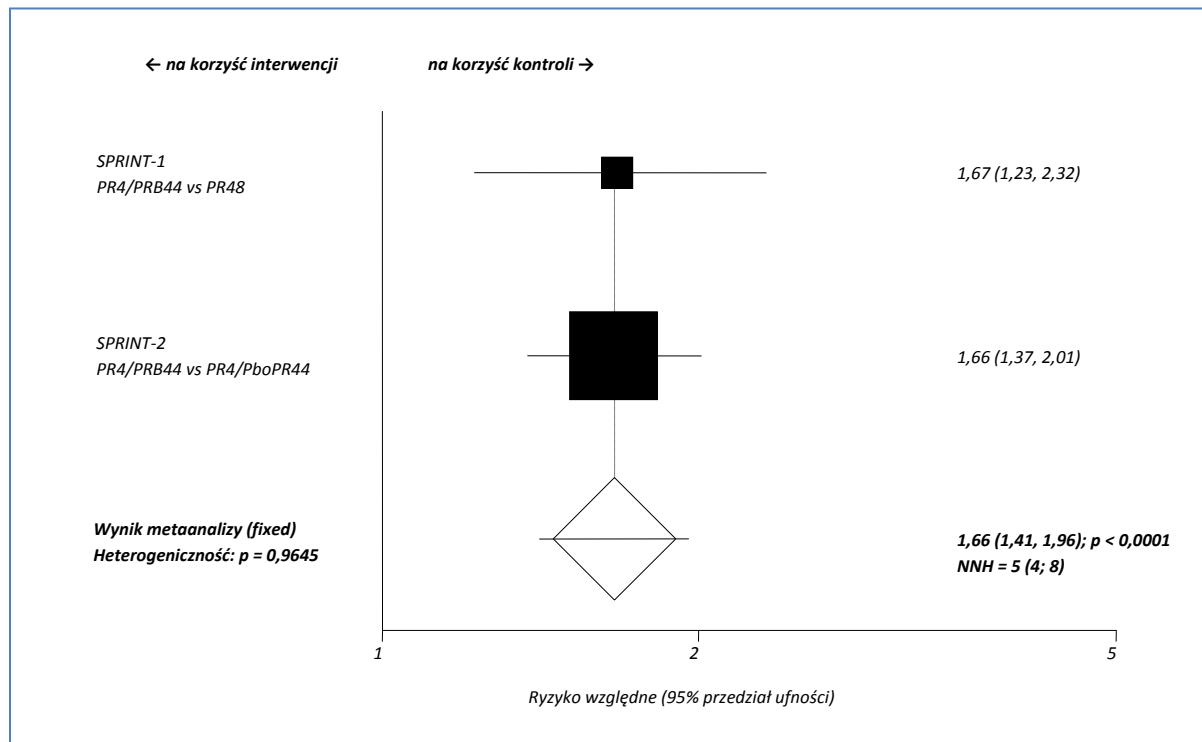
[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia.

Uzyskane ryzyko względne wystąpienia niedokrwistości było istotnie większe ($p < 0,001$ w *SPRINT-2*) w grupach z boceprewirem niż w grupach z samą standardową terapią dla wszystkich przeprowadzonych porównań w obydwu badaniach. W próbie klinicznej *SPRINT-1* ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego wynosiło 1,56 do 1,67, a w badaniu *SPRINT-2* 1,66 do 1,68. Lecząc 5-6 chorych zakażonych HCV-1 boceprewirem ze standardową terapią (w zależności od schematu), zamiast samą standardową terapią, należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku niedokrwistości. Z kolei porównanie standardowej dawki rybawiryny ze zmniejszoną dawką tego leku (PRB48' vs ldPRB48, badanie *SPRINT-1*) wskazywało na istotnie większe ryzyko wystąpienia niedokrwistości u chorych leczonych większą dawką rybawiryny.

Wykorzystując dane z opisanych badań, przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia niedokrwistości u pacjentów poddanych leczeniu w grupach PR4/PRB44 (boceprewir ze standardową terapią),

w porównaniu do chorych otrzymujących wyłącznie peg-IFN α -2b i rybawirynę. Wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 92. Metaanaliza ryzyka wystąpienia niedokrwistości; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.



Wynik metaanalizy wskazuje na większe ryzyko wystąpienia niedokrwistości u chorych zakażonych HCV-1 leczonych boceprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α -2b i rybawiryną, w porównaniu do chorych poddanych standardowemu leczeniu. Ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego wyniosło 1,66 (95% CI: 1,41; 1,96) i było znamienne statystycznie ($p < 0,0001$). Zastosowanie leczenia boceprewirem ze standardową terapią zgodnie z wariantem przyjętym w grupie PR4/PRB44 u 5 chorych, zamiast standardowego leczenia peg-IFN α -2b i rybawiryną, spowoduje wystąpienie jednego dodatkowego przypadku niedokrwistości, NNH = 5 (95% CI: 4; 8). Ponieważ heterogeniczność danych była nieistotna ($p = 0,9645$), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych.

Autorzy badania SPRINT-2 poza liczbą i odsetkiem chorych, którzy doświadczyli powyższego działania niepożądanego, podali również informację, że w grupie kontrolnej najczęściej stwierdzano niedokrwistość 1. stopnia nasilenia (36% chorych ogółem), a w dalszej kolejności niedokrwistość stopnia 2. i 3., odpowiednio u 17% i 2% chorych ogółem. Nie odnotowano natomiast żadnego przypadku niedokrwistości 4. stopnia nasilenia. W grupach z boceprewirem te same częstości wynosiły odpowiednio 43%, 31%, 3% oraz 1%.

W publikacji *Poordad 2011* przedstawiono dokładne (dla każdej z grup uwzględnionych w badaniu) wyniki oceny niedokrwistości (określone jako stężenie hemoglobiny) w podziale na stopnie nasilenia jedynie dla stopnia 3. (stężenie od 6,5 do 8,0 g/dl) i 4. (stężenie < 6,5 g/dl), które to dane przedstawiono poniżej w tabeli poniżej. W badaniu *SPRINT-1* zmiany stężenia hemoglobiny klasyfikowano w dwóch przedziałach: od $\geq 8,5$ do < 10 g/dl, oraz < 8,5 g/dl, wyniki dla tego podania w podziale na określony spadek stężenia hemoglobiny również umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 216. Liczba i odsetek pacjentów z określonym zmniejszeniem stężeniem hemoglobiny; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
od $\geq 8,5$ g/dl do < 10 g/dl									
<i>SPRINT-1</i>	PR4/PRB24	103	50	49%					2,02 (1,37; 3,02); NNH = 5 (3; 9)*
	PR4/PRB44	103	43	42%					1,74 (1,16; 2,63); NNH = 6 (4; 21)*
					PR48	104	25	24%	
	PRB28	107	52	49%					2,02 (1,38; 3,02); NNH = 5 (3; 9)*
	PRB48	103	45	44%					1,82 (1,22; 2,74); NNH = 6 (4; 15)*
	PRB48'	16	7	50%	ldPRB48	59	12	20%	2,15 (0,98; 4,34); NS*
< 8,5 g/dl									
<i>SPRINT-1</i>	PR4/PRB24	103	1	1%					3,03 (0,25; 36,68); NS*
	PR4/PRB44	103	5	5%					11,11 (1,11; 113,73); NNH = 21 (9; 48)*
					PR48	104	0	0%	
	PRB28	107	5	5%					10,69 (1,06; 109,51); NNH = 22 (9; 54)*
	PRB48	103	3	3%					7,07 (0,67; 75,21); NS*
	PRB48'	16	2	14%	ldPRB48	59	0	0%	18,03 (1,67; 195,69); NNH = 7 (3; 29)*
Stopień 3. (od $\geq 6,5$ do < 8,0 g/dl)									
<i>SPRINT-2</i>	PR4/PRB24^	368	7	2%					<u>1,15</u> <u>(0,41; 3,24)*;</u> <u>p = 0,99</u>
					PR4/PboPR44	363	6	2%	
	PR4/PRB44	366	12	3%					1,98 (0,78; 5,06)*;

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
									p = 0,23
Stopień 4. (< 6,5 g/dl)									
<i>SPRINT-2</i>	PR4/PRB24^	368	2	1%					4,93 (0,45; 54,83)*; p = 0,50
					PR4/PboPR44	363	0	0%	2,98 (0,25; 36,14)*; p = 0,99
	PR4/PRB44	366	1	< 1%					

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

^ jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *SPRINT-1* stężenie hemoglobiny w zakresie 8,5-10 g/dl odnotowano u 42-50% chorych w grupach z boceprewirem, a w grupie kontrolnej PR48 co czwarty pacjent miał takie stężenie hemoglobiny. Wyniki wszystkich przeprowadzonych porównań były istotne statystycznie, wskazując na około 2-krotnie większe prawdopodobieństwo obniżenia stężenia hemoglobiny do opisywanego poziomu u chorych leczonych oprócz standardowej terapii boceprewirem, w porównaniu do kontroli nie stosującej tego leku. Większą redukcję stężenia tego parametru (< 8,5 g/dl) obserwowano tylko u kilku procent pacjentów we wszystkich analizowanych w tym badaniu grupach. Ryzyko takiego obniżenia stężenia hemoglobiny było większe u chorych z grup zawierających w schemacie leczenia boceprewir, jednak istotne statystycznie wyniki uzyskano tylko dla porównań pomiędzy grupami PR4/PRB44 i PRB28 a kontrolą (PR48), odpowiednio RR = 11,11 (95% CI: 1,11; 113,73), NNH = 21 (95% CI: 9; 48) i 10,769 (95% CI: 1,06; 109,51), NNH = 22 (95% CI: 9; 54).

W przypadku porównania odsetka chorych z obniżonym stężeniem hemoglobiny (w zakresie 8,5 do < 10 g/dl i < 8,5 g/dl) u chorych otrzymujących standardową dawkę rybawiryny i tych z grupy o zmniejszonej dawce tego leku wykazano, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego działania niepożądanego jest większe w grupie z większą dawką rybawiryny. Jednak tylko dla stężenia < 8,5 g/dl różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie, RR = 18,03 (95% CI: 1,67; 195,69). Lecząc siedmiu chorych zakażonych HCV-1 terapią o standardowej dawce rybawiryny należy spodziewać się jednego przypadku obniżenia stężenia hemoglobiny < 8,5 g/dl więcej, niż gdyby podawać im zmniejszoną dawkę tego leku, NNH = 7 (95% CI: 3; 29).

Z kolei w badaniu *SPRINT-2* obniżenie stężenia hemoglobiny 3. i 4. stopnia notowano u kilku procent chorych. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego działania niepożądanego było większe w grupach z boceprewirem, niż kontroli bez tego leku, jednak uzyskane wyniki, w przeciwieństwie do tych uzyskanych w badaniu *SPRINT-1*, nie były istotne statystycznie (p ≥ 0,23).

2.7.5.7.5.1.1 Leczenie erytropoetyną

W obu opisywanych badaniach przypadki niedokrwistości kontrolowano za pomocą leczenia erytropoetyną, które rozpoczynano gdy stężenie hemoglobiny wynosiło < 10 g/dl. Ponadto wiadomo, że w próbie *SPRINT-1* lek podawano przy równoczesnej redukcji dawki rybawiryny, podczas gdy w badaniu *SPRINT-2* wycofywano go w przypadku uzyskania normalizacji stężenia hemoglobiny ≥ 12 g/dl. Liczbę i odsetek chorych, którzy wymagali zastosowania erytropoetyny z powodu niedokrwistości przedstawiono w poniższej tabeli. Różnice istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 217. Liczba i odsetek pacjentów, u których zastosowano leczenie erytropoetyną w celu kontroli niedokrwistości; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>SPRINT-1</i>	PR4/PRB24	103	50	49%					0,95 (0,72; 1,25); NS*
	PR4/PRB44	103	40	39%					0,76 (0,56; 1,03); NS*
	PRB28	107	27	26%	PR48	104	53	51%	0,50 (0,34; 0,71) NNT = 4 (3; 8)*
	PRB48	103	48	45%					0,91 (0,69; 1,21); NS*
	PRB48'	16	9	56%	ldPRB48	59	9	15%	3,69 (1,73; 7,56) NNH = 3 (2; 7)*
<i>SPRINT-2</i>	PR4/PRB24 [^]	368	159	43%					<u>1,80 (1,45; 2,24)</u> <u>NNH = 6 (4; 9)*;</u> <u>p < 0,001</u>
	PR4/PRB44	366	159	43%	PR4/PboPR44	363	87	24%	1,81 (1,46; 2,26) NNH = 6 (4; 8)*; p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

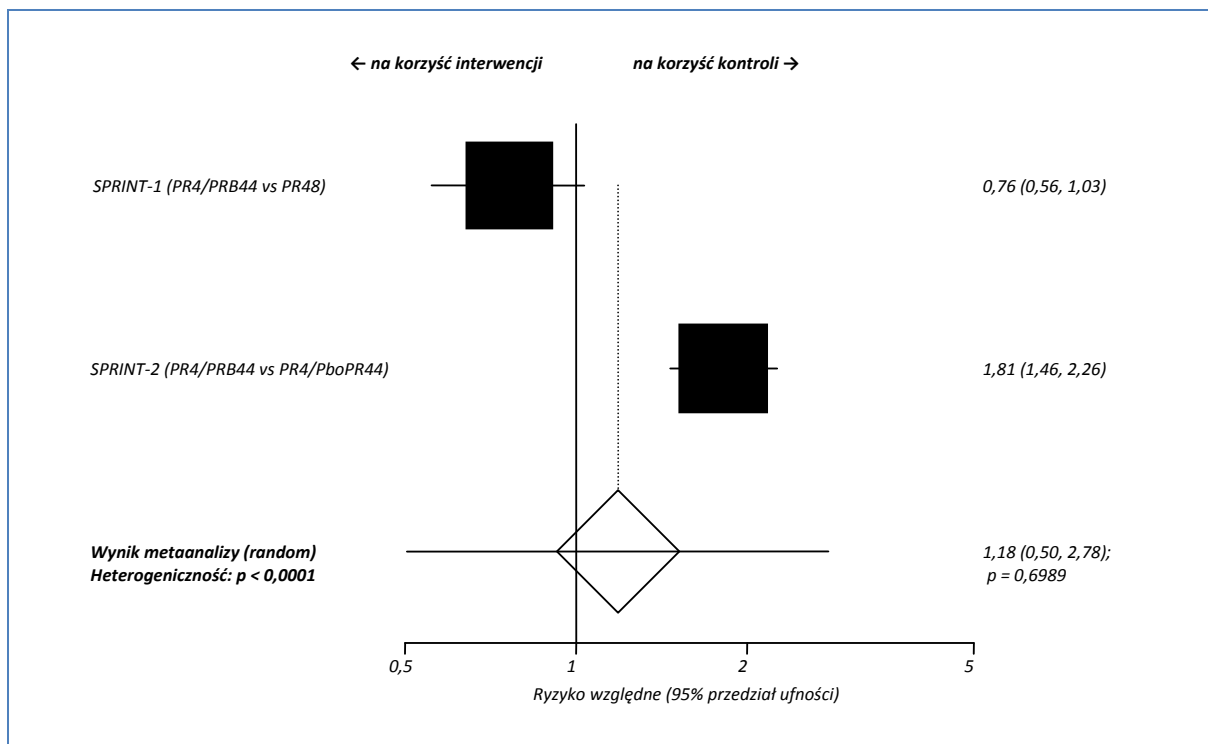
NS nieistotnie statystycznie.

W próbie *SPRINT-1* jedyne istotne statystycznie różnice w odsetku chorych otrzymujących erytropoetynę w celu kontroli niedokrwistości odnotowano dla porównania grupy z boceprewirem podawanym w skojarzeniu ze standardową terapią przez 28 tygodni w schemacie bez 4-tygodniowej fazy wstępnej z grupą kontrolną, odpowiednio 26% vs 51% i RR = 0,50 (95% CI: 0,34; 0,71). Stosując powyższy schemat terapeutyczny z udziałem inhibitora proteazy u 4 chorych, zamiast 48-tygodniowej terapii standardowej unikniemy jednego przypadku zastosowania erytropoetyny w celu kontroli niedokrwistości, NNT = 4 (95% CI: 3; 8). Natomiast w drugim etapie tej próby wykazano, że stosowanie boceprewiru w skojarzeniu z peg-IFN i standardową dawką rybawiryny (w grupie PRB48') w porównaniu takim samym schematem, ale z udziałem niższych dawek rybawiryny (ldPRB48), wiąże się

z ponad 3,5-krotnie większym ryzykiem zastosowania erytropoetyny, RR = 3,69 (95% CI: 1,73; 7,56), NNH = 3 (95% CI: 2;7). Z kolei autorzy badania *SPRINT-2* wykazali znamienne większe (o 80%) ryzyko wystąpienia powyższego punktu końcowego w obu analizowanych porównaniach boceprewir vs standardowa terapia, RR = 1,80 (95% CI: 1,45; 2,24), $p < 0,001$ dla PR4/PRB24 vs kontrola i RR = 1,81 (95% CI: 1,46; 2,26), $p < 0,001$. Leczenie 6 chorych schematami PR4/PRB24 lub PR4/PRB44 skutkuje jednym przypadkiem zastosowania erytropoetyny w celu kontroli niedokrwistości więcej, niż gdyby podawać im standardową terapię, odpowiednio dla powyższych porównań NNH = 6 (95% CI: 4; 9) i NNH = 6 (95% CI: 4; 8).

Na poniższym wykresie przedstawiono wynik metaanalizy ryzyka zastosowania leczenia erytropoetyną w celu kontroli niedokrwistości, uzyskany z obliczeń przeprowadzonych na podstawie danych z badań *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Wykres 93. Metaanaliza ryzyka zastosowania leczenia erytropoetyną w celu kontroli niedokrwistości; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.



Prawdopodobieństwo zastosowania erytropoetyny w celu kontroli niedokrwistości u chorych otrzymujących boceprewir w skojarzeniu ze standardową terapią według schematu PR4/PRB44 było prawie 20% większe niż w grupie kontrolnej, w której stosowano wyłącznie standardową terapię, RR = 1,18 (95% CI: 0,50; 2,78). Oszacowany wyniki ryzyka względnego nie jest istotny statystycznie, $p = 0,6989$. Metaanalizę przeprowadzono z wykorzystaniem modelu efektów losowych, z uwagi na znamienne heterogeniczność danych, $p < 0,001$.

2.7.5.7.5.1.2 Transfuzja krwi

Drugą metodą kontroli niedokrwistości, zastosowaną w obu badaniach włączonych do oceny bezpieczeństwa stosowania boceprewiru, były transfuzje krwi. Poniższa tabela zawiera dane dotyczące chorych z niedokrwistością, którzy otrzymali powyższy zabieg. Pogrubioną czcionką wyróżniono znamienne statystycznie różnice.

Tabela 218. Liczba i odsetek pacjentów, u których przeprowadzono transfuzje krwi; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
SPRINT-1	PR4/PRB24	103	1	1%					3,03 (0,25; 36,68); NS*
	PR4/PRB44	103	0	0%	PR48	104	0	0%	NS
	PRB28	107	0	0%					NS
	PRB48	103	0	0%					NS
	PRB48'	16	0	0%	ldPRB48	59	1	2%*#	1,20 (0,10; 13,75); NS*
SPRINT-2	PR4/PRB24^	368	11	3%	PR4/PboPR44	363	2	1%	5,43 (1,36; 21,73) NNH = 42 (21; 162)*; p = 0,02
	PR4/PRB44	366	9	2%					4,46 (1,10; 18,24) NNH = 53 (25; 604)*; p = 0,06

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

w publikacji SPRINT-1 podano błędny odsetek chorych < 1%, podczas gdy transfuzję w grupie ldPRB48 otrzymał 1 chory (2% z 59);

NS nieistotnie statystycznie.

W badaniu SPRINT-1 jedynie dwóch chorych z niedokrwistością wymagało zastosowania zabiegu transfuzji krwi. Jeden przypadek odnotowano w grupie z boceprewirem PR4/PRB24 a drugi w grupie ze zmniejszoną dawką rybawiryny (ldPRB48), stanowiącą kontrolę w 2 części tej próby. Natomiast obliczenia wykonane na podstawie danych z badania SPRINT-2 wskazują na około 4,5- do 5,5-krtonie większe prawdopodobieństwo zastosowania transfuzji krwi u chorych otrzymujących boceprewir w skojarzeniu ze standardową terapią w porównaniu z grupą kontrolną, RR = 5,43 (95% CI: 1,36; 21,73) i RR = 4,46 (95% CI: 1,10; 18,24) odpowiednio dla porównań PR4/PRB24, PR4/PRB44 vs PR4/PboPR44. Leczenie 42 (95% CI: 21; 162) lub 53 (95% CI: 25; 604) chorych z przewlekłym zakażeniem HCV przez 4 tygodnie standardową terapią a przez następne odpowiednio 24 lub 44 tygodnie również boceprewirem zamiast standardowej terapii, spowoduje konieczność przeprowadzenia jednego zabiegu transfuzji krwi w celu kontroli niedokrwistości więcej. Należy podkreślić, że w niniej-

szym raporcie wykazano istotne statystycznie ryzyko względne wystąpienia opisywanego punktu końcowego w porównaniu obu grup z boceprewirem vs kontrola, podczas gdy autorzy badania *SPRINT-2* uzyskali takie różnice tylko dla porównania grupy z krótszym okresem stosowania tego leku PR4/PRB24 vs PR4/PboPR44, $p = 0,02$ ($p = 0,06$ dla drugiego porównania).

2.7.5.7.5.2 Neutropenia

W obu badaniach przedstawiono dane na temat liczby i odsetka chorych, u których wystąpiła neutropenia. Odnalezione dane zestawiono w tabeli poniżej, pogrubionym drukiem wyróżniając istotne wyniki.

Tabela 219. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła neutropenia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>SPRINT-1</i>	PR4/PRB24	103	17	17%					1,43 (0,73; 2,82); NS*
	PR4/PRB44	103	31	30%					2,61 (1,45; 4,79); NNH = 6 (4; 14)*
					PR48	104	12	12%	2,02 (1,09; 3,80); NNH = 9 (5; 63)*
	PRB28	107	25	23%					2,19 (1,19; 4,09); NNH = 8 (5; 32)*
	PRB48	103	26	25%					2,19 (1,19; 4,09); NNH = 8 (5; 32)*
	PRB48'	16	3	19%	IdPRB48	59	19	32%	0,58 (0,19; 1,48); NS*
<i>SPRINT-2</i> [§]	PR4/PRB24 [^]	368	92	25%					1,18 (0,90; 1,54)*; p = 0,25
	PR4/PRB44	366	93	25%	PR4/PboPR44	363	77	21%	1,20 (0,92; 1,56)*; p = 0,19

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

W pierwszej części badania *SPRINT-1* neutropenia występowała częściej w grupach z boceprewirem, niż w grupie kontrolnej. Ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego nie okazało się istotne statystycznie jedynie w przypadku porównania grupy PR4/PRB24 z kontrolą. W pozostałych grupach z boceprewirem w tej części badania ryzyko wystąpienia neutropenii było ponad 2-krotnie większe, niż w grupie kontrolnej, wyniosło 2,61 (95% CI: 1,45; 4,79), 2,02 (95% CI: 1,09; 3,80) i 2,19 (95% CI: 1,19; 4,09), odpowiednio dla porównań PR4/PRB44, PRB28 i PRB48 vs PR4/PboPR44. Nato-

miast współczynnik NNH dla tych porównań wyniósł odpowiednio 6 (95% CI: 4; 14), 9 (95% CI: 5; 63) i 8 (95% CI: 5; 32), co oznacza, że lecząc boceprewirem ze standardową terapią odpowiednio 6, 9 i 8 chorych, należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku chorego z neutropenią więcej, niż gdyby podawać im standardową terapię.

W drugiej części badania *SPRINT-1* nie wykazano znamienych różnic pomiędzy grupą ze standardową dawką rybawiryny a dawką zmniejszoną.

Z kolei autorzy badania *SPRINT-2* nie wykazali istotnych różnic pod względem częstości występowania neutropenii w grupach z boceprewirem w porównaniu do grupy kontrolnej ($p = 0,25$ i $p = 0,19$).

W badaniu podano również informację, że obserwowane przypadki neutropenii miały różne nasilenie, 85% i 86% przypadków odnotowanych odpowiednio w grupie PR4/PRB24 i PR4/PRB44 miało stopień od 1. do 4., podczas gdy w grupie kontrolnej odsetek ten wynosił 77%. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 220. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła neutropenia stopnia 1-4; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)*
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
SPRINT-2	PR4/PRB24 [^]	92	78*	85%	PR4/PboPR44	77	60*	77%	<u>1,09</u> (0,94; 1,28); NS
	PR4/PRB44	93	80*	86%					1,10 (0,96; 1,29); NS

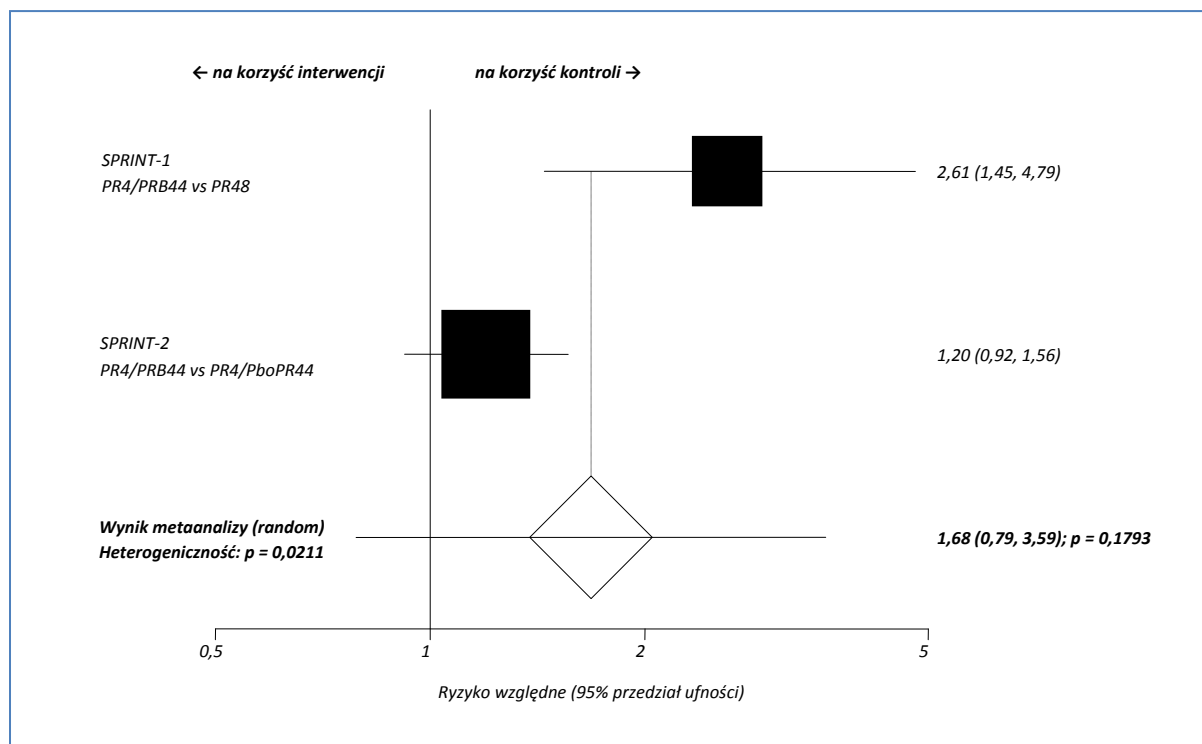
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Dane na temat neutropenii dostępne w obu próbach klinicznych posłużyły do przeprowadzenia metaanalizy ryzyka wystąpienia tego działania niepożądanego. Wyniki obliczeń przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 94. Metaanaliza ryzyka wystąpienia neutropenii; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.



Ryzyko wystąpienia neutropenii było o 68% wyższe u chorych leczonych boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią w porównaniu do standardowej terapii, RR = 1,68 (95% CI: 0,79; 3,59), ale wynik nie osiągnął progu istotności statystycznej ($p = 0,1793$). Z powodu znamiennej heterogeniczności danych, w metaanalizie posłużono się modelem efektów losowych ($p = 0,0211$).

Dodatkowo w obu badaniach przedstawiono szczegółowe dane dotyczące częstości występowania neutropenii, w zależności od stopnia zmniejszenia całkowitej liczby neutrofilów. W badaniu *SPRINT-1* odnotowywano chorych z liczbą neutrofilów w zakresie 500/ μ l do < 700/ μ l lub < 500/ μ l, natomiast w próbie *SPRINT-2* powyższe wartości określono jako zmiany odpowiednio 3. i 4. stopnia nasilenia.

Jedynie autorzy badania *SPRINT-1* podali informacje na temat sposobu kontroli zmian całkowitej liczby neutrofilów. Jeżeli ich liczba wynosiła < 750/ μ l, wówczas zmniejszano dawkę peg-IFN α -2b, a redukcja < 500/ μ l była podstawą do podjęcia decyzji o całkowitym wycofaniu tego leku z terapii.

Poniższa tabela zawiera liczbę i odsetek chorych, u których odnotowano neutropenię w zależności od stopnia zaawansowania zmniejszenia całkowitej liczby neutrofilów.

Tabela 221. Liczba i odsetek pacjentów z określonym zmniejszeniem całkowitej liczby neutrofilów; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Stopień 3. (od $\geq 500/\mu\text{l}$ do $< 750/\mu\text{l}$)									
SPRINT-1	PR4/PRB24	103	13	13%					0,88 (0,44; 1,72); NS*
	PR4/PRB44	103	22	21%					1,48 (0,82; 2,68); NS*
	PRB28	107	22	21%	PR48	104	15	15%	1,43 (0,79; 2,58); NS*
	PRB48	103	33	32%					2,22 (1,31; 3,84); NNH = 6 (4; 17)*
	PRB48'	16	0	0%	IdPRB48	59	12	20%	0,14 (0,01; 1,20); NS*
SPRINT-2	PR4/PRB24 [^]	368	87	24%					1,72 (1,25; 2,36)*; p < 0,001; NNH = 11 (7; 24)*
	PR4/PRB44	366	90	25%	PR4/PboPR44	363	50	14%	1,79 (1,31; 2,44)*; p < 0,001; NNH = 10 (7; 20)*
Stopień 4. (< 500/μl)									
SPRINT-1	PR4/PRB24	103	8	8%					2,69 (0,80; 9,18); NS*
	PR4/PRB44	103	15	15%					5,05 (1,63; 15,99); NNH = 9 (5; 23)*
	PRB28	107	14	13%	PR48	104	3	3%	4,54 (1,45; 14,46); NNH = 10 (6; 32)*
	PRB48	103	5	5%					1,68 (0,46; 6,25); NS*
	PRB48'	16	2	14%	IdPRB48	59	0	0%	18,03 (1,67; 195,69); NNH = 7 (3; 29)*
SPRINT-2	PR4/PRB24 [^]	368	21	6%					1,29 (0,69; 2,42)*; p = 0,50
	PR4/PRB44	366	29	8%	PR4/PboPR44	363	16	4%	1,80 (1,00; 3,23)*; p = 0,06

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

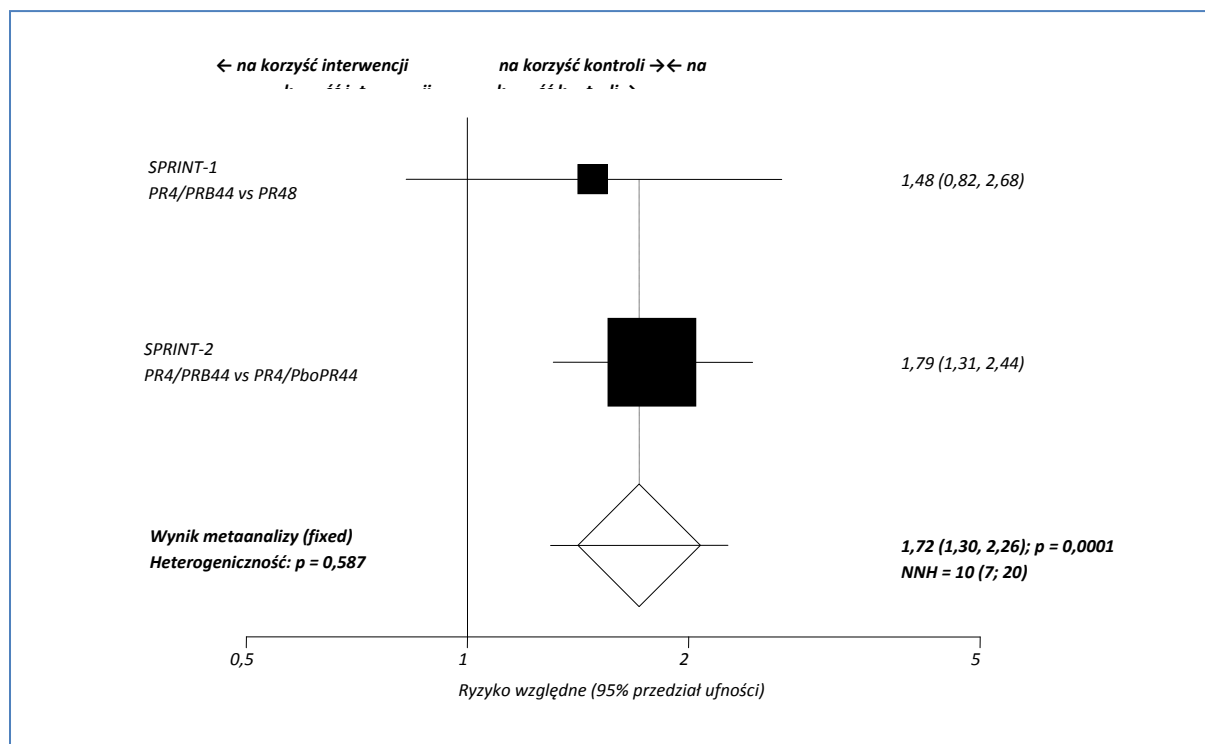
Redukcja liczby neutrofilów do zakresu od 500/ μ l do < 750/ μ l w obydwu badaniach występowała częściej u pacjentów leczonych terapią skojarzoną (boceprewir ze standardową terapią), niż u chorych otrzymujących wyłącznie peg-IFN i rybawirynę. Jednak w próbie *SPRINT-1* istotny statystycznie wynik otrzymano tylko w przypadku porównania grupy PRB48 z kontrolą, RR = 2,22 (95% CI: 1,31; 3,84), NNH = 6 (95% CI: 4; 17). Natomiast w badaniu *SPRINT-2* znamienne wyniki ($p < 0,001$) uzyskano dla wszystkich przeprowadzonych porównań. Oszacowane ryzyko względne wyniosło 1,72 (95% CI: 1,25; 2,36) i 1,79 (95% CI: 1,31; 2,44), odpowiednio dla porównania PR4/PRB32 i PR4/PRB44 z grupą kontrolną PR4/PboPR44. Lecząc 10 lub 11 chorych boceprewirem, peg-IFN i rybawiryną, odpowiednio wg powyższych schematów, należy spodziewać się wystąpienia jednego więcej przypadku zmniejszenia liczby neutrofilów 3. stopnia nasilenia, niż gdyby podawać im standardową terapię, NNH = 11 (95% CI: 7; 24) i NNH = 10 (95% CI: 7; 20).

W przypadku obniżenia liczby neutrofilów poniżej 500/ μ l, ryzyko również było większe w grupach z terapią skojarzoną, przy czym dla oceny tego działania niepożądanego w badaniu *SPRINT-1* dwa z czterech porównań wykazały istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami (PR4/PRB44 i PRB28 vs kontrola), natomiast w próbie *SPRINT-2* żadne z obliczeń nie okazało się statystycznie znamienne (choć wynik porównania grupy PR4/PRB44 z kontrolą był na granicy).

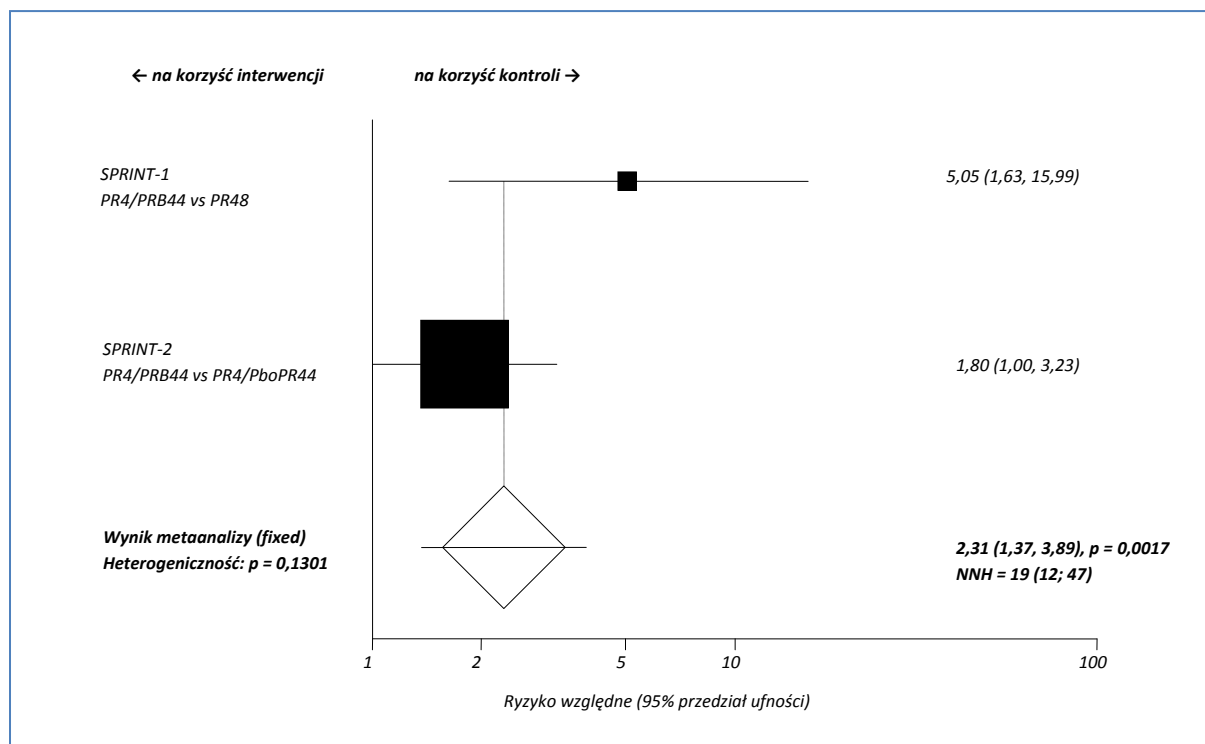
Porównanie grup różniących się dawką rybawiryny wskazało znamienne większe ryzyko redukcji liczby neutrofilów < 500/ μ l u chorych leczonych standardową dawką rybawiryny, w porównaniu do grupy otrzymującej ten lek w zmniejszonej dawce, RR = 18,03 (95% CI: 1,67; 195,69), NNH = 7 (95% CI: 3; 29). Natomiast w ocenie częstości redukcji liczby neutrofilów w zakresie 500/ μ l do < 750/ μ l różnice nie były istotne statystycznie.

Dane dotyczące tych działań niepożądanych w obu opisywanych powyżej badaniach umożliwiły przeprowadzenie metaanaliz ryzyka zmniejszenia liczby neutrofilów 3. lub 4. stopnia. Otrzymane wyniki przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 95. Metaanaliza ryzyka zmniejszenia liczby neutrofilów 3. stopnia (od $\geq 500/\mu\text{l}$ do $< 750/\mu\text{l}$); boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.



Przeprowadzona metaanaliza wykazała większe o 72% prawdopodobieństwo redukcji całkowitej liczby neutrofilów mieszczącej się w zakresie od $\geq 500/\text{mm}^3$ do $< 750/\text{mm}^3$ w grupach leczonych boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią (według schematu PR4/PRB44), w porównaniu do kontroli bez tego leku, RR = 1,72 (95% CI: 1,30; 2,26). Uzyskany wynik był istotny statystycznie ($p = 0,0001$). Stosując powyższy schemat leczenia u 10 chorych zakażonych HCV-1, zamiast standardowej terapii, ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku opisywanego działania niepożądanego, NNH = 10 (95% CI: 7; 20).

Wykres 96. Metaanaliza ryzyka zmniejszenia liczby neutrofilów 4. stopnia ($< 500/\mu\text{l}$); boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Przeprowadzone obliczenia wykazały znamienne różnice między prawdopodobieństwem zmniejszenia liczby neutrofilów $< 500/\mu\text{l}$ u chorych z grupy leczonej boceprewirem ze standardową terapią w porównaniu do kontroli bez tego leku. Oszacowane ryzyko względne dla takiego porównania wyniosło 2,31 (95% CI: 1,37; 3,89) i było istotne statystycznie ($p = 0,0017$). Wprowadzenie do leczenia standardowego boceprewiru (z zastosowaniem 4-tygodniowej fazy wstępnej bez tego leku) u 19 chorych zakażonych HCV-1 spowoduje wystąpienie obniżonej liczby neutrofilów w 4. stopniu u jednego pacjenta więcej, niż gdyby leczyć ich standardową terapią, NNH = 19 (95% CI: 12; 47). Z powodu nieistotnej statystycznie heterogeniczności danych, w powyższej metaanalizie zastosowano model efektów stałych ($p = 0,1301$).

2.7.5.7.5.3 Trombocytopenia

U chorych włączonych do badań SPRINT-1 i SPRINT-2 zarejestrowano wystąpienie trombocytopenii 3. lub 4. stopnia, w zależności od liczby płytek krwi zawierającej się w zakresie (odpowiednio) od $\geq 25 \times 10^3$ do $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ lub $< 25 \times 10^3/\mu\text{l}$. Ponadto w próbie SPRINT-1 opisano sposób kontroli zmian wartości powyższego parametru hematologicznego. Jeżeli liczba płytek krwi zmniejszała się $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ podejmowano decyzję o redukcji dawki peg-IFN α -2b, natomiast w sytuacji większej redukcji ($< 25 \times 10^3/\mu\text{l}$) lek całkowicie wycofywano z terapii.

Poniższa tabela zawiera dane na temat chorych, u których odnotowano trombocytopenię 3. lub 4. stopnia nasilenia.

Tabela 222. Liczba i odsetek pacjentów z określonym zmniejszeniem liczby płytek krwi; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Stopień 3. (od $\geq 25 \times 10^3$ do $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$)									
SPRINT-1	PR4/PRB24	103	2	2%					5,05 (0,46; 55,94); NS*
	PR4/PRB44	103	3	3%					7,07 (0,67; 75,21); NS*
					PR48	104	0	0%	
	PRB28	107	4	4%					8,75 (0,86; 90, 97); NS*
	PRB48	103	1	1%					3,03 (0,25; 36,68); NS*
	PRB48'	16	0	0%	ldPRB48	59	1	2%	1,20 (0,10; 13,75); NS*
SPRINT-2	PR4/PRB24 [^]	368	11	3%					<u>2,17</u> (0,80; 5,93)*; p = 0,21
					PR4/PboPR44	363	5	1%	2,58 (0,97; 6,89)*; p = 0,09
	PR4/PRB44	366	13	4%					
Stopień 4. ($< 25 \times 10^3/\mu\text{l}$)									
SPRINT-1	PR4/PRB24	103	0	0%					1,01 (0,06; 17,40); NS*
	PR4/PRB44	103	1	1%					3,03 (0,25; 36,68); NS*
					PR48	104	0	0%	
	PRB28	107	0	0%					0,97 (0,06; 16,76); NS*
	PRB48	103	0	0%					1,01 (0,06; 17,40); NS*
	PRB48'	16	0	0%	ldPRB48	59	0	0%	3,61 (0,21; 60,84); NS*
SPRINT-2	PR4/PRB24 [^]	368	1	< 1%					<u>2,96</u> (0,24; 35,95)*; p = 0,99
					PR4/PboPR44	363	0	0%	2,97 (0,25; 36,14)*; p = 0,99
	PR4/PRB44	366	1	< 1%					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

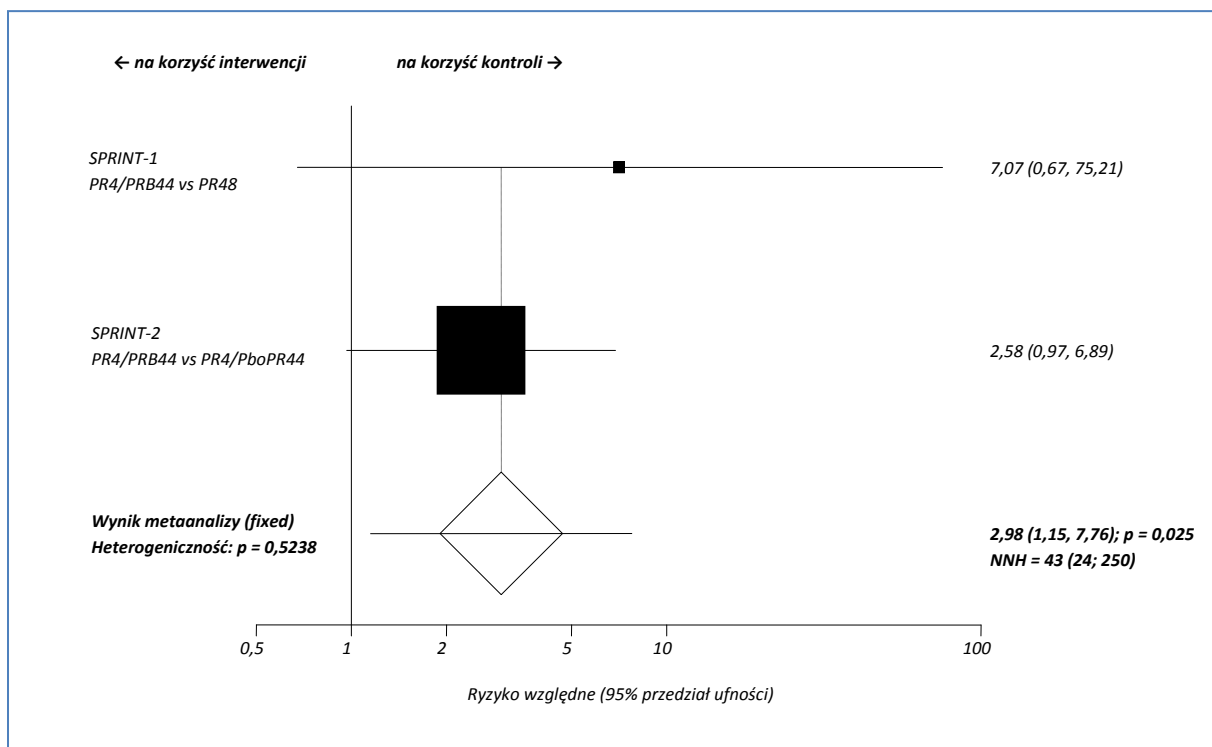
NS nieistotne statystycznie.

Redukcję liczby płytek krwi 3. i 4. stopnia w obydwu badaniach stwierdzano bardzo rzadko. Odsetek chorych z tym działaniem niepożądanym we wszystkich analizowanych grupach wynosił od 0% do 5%.

Żadne z przeprowadzonych porównań nie wykazało istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia tego działania niepożądanego. Dodatkowo w publikacji do badania *SPRINT-2* podano informację, że u 28%, 33% i 13% chorych odpowiednio z grup PR4/PRB24, PR4/PRB44 i kontroli wystąpiła trombocytopenia 1. do 4. stopnia.

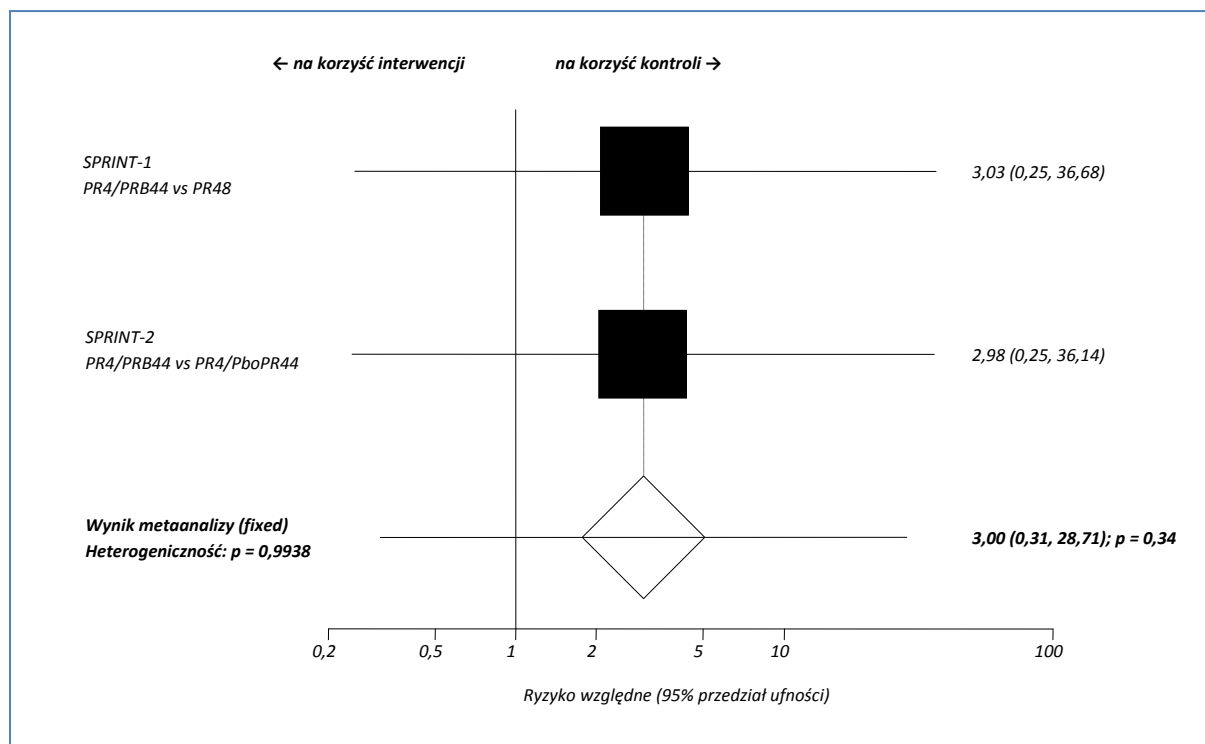
Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki przeprowadzonych metaanaliz danych z obydwu badan dotyczących odsetków chorych z redukcją liczby płytek krwi 3. lub 4. stopnia.

Wykres 97. Metaanaliza ryzyka zmniejszenia liczby płytek krwi 3. stopnia (od $\geq 25 \times 10^3$ do $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$); boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy wykazano, że ryzyko zmniejszenia liczby płytek krwi do zakresu od $\geq 25 \times 10^3$ do $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ jest prawie trzykrotnie większe u chorych leczonych boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią, w porównaniu do standardowej terapii, RR = 2,98 (95% CI: 1,15; 7,76). Wynik jest istotny statystycznie, p = 0,025. Lecząc 43 pacjentów zakażonych HCV-1 boceprewirem ze standardową terapią wg schematu przyjętego w grupie PR4/PRB44, należy oczekiwać jednego więcej przypadku takiego działania niepożądanego, niż gdyby podawać im w tym czasie standardową terapię, NNH = 43 (95% CI: 24; 250). W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych, z uwagi na nieistotną heterogeniczność danych (p = 0,5238).

Wykres 98. Metaanaliza ryzyka zmniejszenia liczby płytek krwi 4. stopnia ($< 25 \times 10^3/\mu\text{l}$); boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.



Ryzyko względne redukcji liczby płytek $< 25 \times 10^3/\mu\text{l}$ dla porównania chorych leczonych boceprewirem, peg-IFN i rybawiryną wg schematu PR4/PRB44 z kontrolą nie otrzymującą boceprewiru wyniosło 3,00 (95% CI: 0,31; 28,71), ale wynik ten nie był statystycznie znamieny ($p = 0,34$). W metaanalizie wykorzystano model efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była statystycznie znamienna ($p = 0,9938$).

2.7.5.7.6 Zaburzenia psychiatryczne

2.7.5.7.6.1 Bezsenność

Przypadki bezsenności u chorych odnotowano zarówno w próbie klinicznej SPRINT-1, jak również SPRINT-2. Dostępne dane dotyczące tego działania niepożądanego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 223. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
SPRINT-1	PR4/PRB24	103	29	28%				0,73 (0,49; 1,08); NS*	
	PR4/PRB44	103	41	40%	PR48	104	40	38%	1,03 (0,74; 1,45); NS*
	PRB28	107	36	34%				0,87 (0,61; 1,25); NS*	

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
	PRB48	103	40	39%					1,01 (0,72; 1,42); NS*
	PRB48'	16	7	44%	IdPRB48	59	23	39%	1,12 (0,56; 1,98); NS*
SPRINT-2	PR4/PRB24 [^]	368	117	32%					<u>0,98</u> <u>(0,79; 1,21)*</u> ; <u>p = 0,87</u>
	PR4/PRB44	366	122	33%	PR4/PboPR44	363	118	33%	1,03 (0,83; 1,26)*; p = 0,81

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

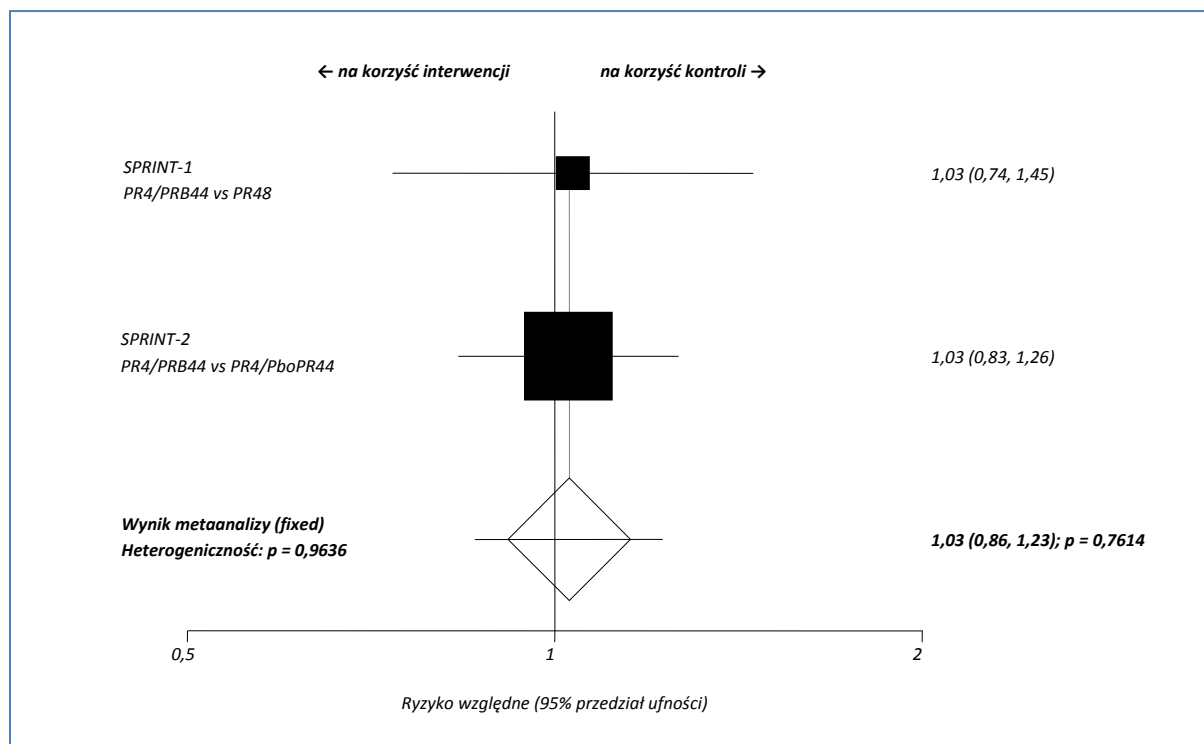
[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *SPRINT-1* częstość występowania bezsenności była różna w zależności od sposobu podawania boceprewiru – odsetek chorych, doświadczających tego działania niepożądanego w grupie PR4/PRB24 wynosił 28%, podczas gdy w grupie PRB48' wyniósł 44%. W obu grupach kontrolnych bezsenność stwierdzano u około 40% chorych. Natomiast, w badaniu *SPRINT-2* występowała ona u co trzeciego chorego zarówno w obu grupach z boceprewirem, jak również w grupie kontrolnej. Otrzymane ryzyko względne wystąpienia bezsenności w poszczególnych grupach a kontrolą w badaniach *SPRINT-1* i *SPRINT-2*, okazało się nieistotne statystycznie.

Dane odnalezione w powyższych badaniach na temat występowania bezsenności umożliwiły obliczenie metaanalizy ryzyka wystąpienia tego działania niepożądanego. Wyniki metaanalizy przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 99. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bezsenności; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.



Wynik przeprowadzonej metaanalizy wskazuje na podobne ryzyko wystąpienia bezsenności podczas leczenia boceprewirem i standardową terapią w porównaniu do stosowania peg-IFN i rybawiryny, RR = 1,03 (95% CI: 0,86; 1,23). Otrzymany wynik nie osiągnął progu znamienności statystycznej ($p = 0,7614$). Z uwagi na brak istotnej statystycznie heterogeniczności danych, w metaanalizie zastosowano model efektów stałych ($p = 0,9636$).

2.7.5.7.6.2 Depresja

Dane liczbowe dotyczące częstości epizodów depresji, które obserwowano jedynie w badaniu SPRINT-2 zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 224. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła depresja; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
SPRINT-2 [§]	PR4/PRB24 [^]	368	83	23%	PR4/PboPR44	363	79	22%	1,04 (0,79; 1,36)*; <u>p = 0,86</u>
	PR4/PRB44	366	69	19%					0,87 (0,65; 1,15)*; p = 0,36

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

^ jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;
NS nieistotne statystycznie.

Obie grupy z boceprewirem nie różniły się pod względem odsetka chorych, u których wystąpiły stany depresyjne w porównaniu z grupą kontrolną. Oszacowane ryzyko względne dla obu analizowanych grup vs grupa kontrolna nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej, $p = 0,86$ i $p = 0,36$, odpowiednio dla porównania grup PR4/PRB24 i PR4/PRB44 z kontrolą.

2.7.5.7.7 Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

2.7.5.7.7.1 Kaszel

Informacje na temat powyższego działania niepożądanego przedstawiono w publikacji opisującej badanie *SPRINT-2*. Dostępne dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 225. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił kaszel; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)			
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%	
<i>SPRINT-2</i> ⁵	PR4/PRB24 [^]	368	56	15%	PR4/PboPR44	363	76	21%	0,73 (0,53; 0,99)*: p = 0,05; NNT = 18 (9; 719)*	
	PR4/PRB44	366	74	20%						0,97 (0,73; 1,28)*; p = 0,85

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

⁵ dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Kaszel występował u 15% i 20% chorych z grup PR4/PRB24 i PR4/PRB44, a w grupie kontrolnej odnotowano go u 21% pacjentów. Ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego było mniejsze u chorych z grup z boceprewirem, wyniosło odpowiednio 0,73 (95% CI: 0,53; 0,99) i 0,97 (95% CI: 0,73; 1,28). Wynik porównania grupy PR4/PRB44 był nieistotny statystycznie ($p = 0,85$), natomiast w przypadku porównania PR4/PRB24 z kontrolą wynik był na granicy istotności statystycznej ($p = 0,05$). Lecząc 18 chorych według schematu przyjętego w grupie PR4/PRB24, zamiast leczenia prowadzonego w grupie kontrolnej, unikniemy wystąpienia jednego dodatkowego przypadku kaszlu, NNT = 18 (95% CI: 9; 718).

2.7.5.7.7.2 Duszności

Informacje na temat liczby i odsetka pacjentów, u których w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni od jego zakończenia wystąpiły duszności odnaleziono jedynie w badaniu *SPRINT-2*. Dane dotyczące po-

wyższego działania niepożądanego przedstawiono w tabeli poniżej. Pogrubioną czcionką zaznaczono znamienne wyniki.

Tabela 226. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły duszności; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-2.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
SPRINT-2 [§]	PR4/PRB24 [^]	368	68	18%					1,14 (0,83; 1,56)*; p = 0,44
	PR4/PRB44	366	84	23%	PR4/PboPR44	363	59	16%	1,41 (1,05; 1,91)*; p = 0,03; NNH = 15 (9; 107)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Prawdopodobieństwo wystąpienia duszności okazało się znamienne statystycznie ($p = 0,03$) jedynie dla porównania PR4/PRB44 vs PR4/PboPR44 i było o około 40% większe u chorych leczonych boceprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α -2b i rybawiryną w porównaniu z chorymi, którzy otrzymywali wyłącznie peg-IFN α -2b i rybawirynę, RR = 1,41 (95% CI: 1,05; 1,91). Stosując u 15 chorych trójlekową terapię, zamiast leczenia standardowego, należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku duszności, NNH = 15 (95% CI: 9; 107). Porównanie grupy PR4/PRB24 nie wykazało znamienych różnic pomiędzy grupami, $p = 0,44$.

2.7.5.7.8 Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej

2.7.5.7.8.1 Ból stawów

W tabeli poniżej przedstawiono dane z badania SPRINT-1 i SPRINT-2 w postaci liczby i odsetka pacjentów, którzy raportowali bóle stawów.

Tabela 227. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły bóle stawów; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
SPRINT-1	PR4/PRB24	103	22	21%					1,06 (0,62; 1,79); NS*
	PR4/PRB44	103	19	18%	PR48	104	21	20%	0,91 (0,53; 1,58); NS*
	PRB28	107	14	13%					0,65 (0,35; 1,19); NS*

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
	PRB48	103	21	20%					1,01 (0,59; 1,72); NS*
	PRB48'	16	5	31%	ldPRB48	59	11	19%	1,68 (0,66; 3,83); NS*
SPRINT-2 [§]	PR4/PRB24 [^]	368	69	19%					<u>1,03</u> <u>(0,76; 1,40)*</u> ; <u>p = 0,85</u>
	PR4/PRB44	366	72	20%	PR4/PboPR44	363	66	18%	1,08 (0,80; 1,46)*; p = 0,64

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

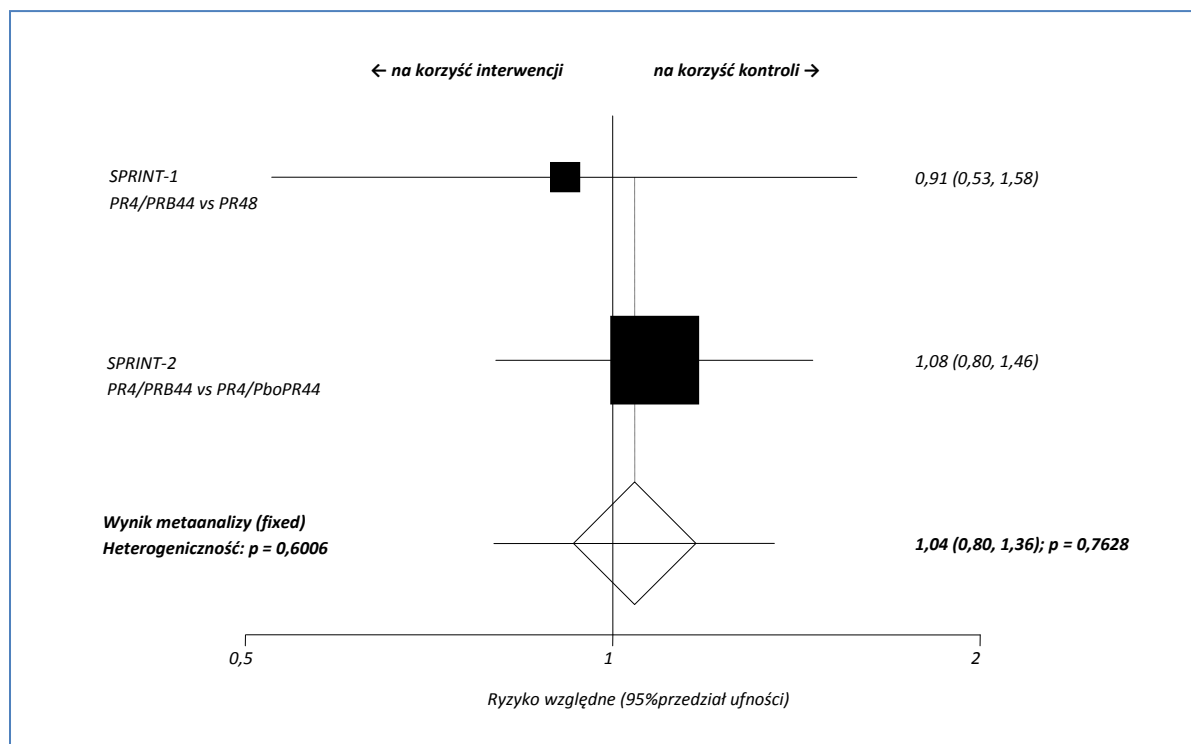
^ jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Ryzyko względne wystąpienia bólu stawów w grupach z różnymi schematami terapii boceprewirem, peg-IFN i rybawiryną w porównaniu do grup kontrolnych w obydwu badaniach nie było istotne statystycznie.

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy, porównującej liczbę chorych, u których wystąpił ból stawów w badaniach *SPRINT-1* i *SPRINT-2* zostały przedstawione na poniższym wykresie.

Wykres 100. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu stawów; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.



Prawdopodobieństwo odczuwania bólu stawów przez chorych leczonych boceprewirem i standardową terapią nie różniło się istotnie od grupy kontrolnej ($p = 0,7628$), RR = 1,04 (95% CI: 0,80; 1,36). Z uwagi na brak znamienych statystycznie różnic w danych uzyskanych z prób klinicznych, w metaanalizie wykorzystano model efektów stałych ($p = 0,6006$).

2.7.5.7.8.2 Ból mięśni

Jedynie autorzy badania SPRINT-2 opisali przypadki chorych, u których wystąpił ból mięśni. Uzyskane dane, dotyczące liczby i odsetka chorych z tym działaniem niepożądanym, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 228. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból mięśni; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
SPRINT-2 [§]	PR4/PRB24 [^]	368	78	21%	PR4/PboPR44	363	94	26%	0,82 (0,63; 1,06)*; <u>p = 0,14</u>
	PR4/PRB44	366	92	25%					0,97 (0,76; 1,24)*; p = 0,87

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

^ jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;
NS nieistotne statystycznie.

W trakcie stosowanego leczenia ból mięśni odnotowano u co piątego chorego w grupie PR4/PRB24 oraz u co czwartego chorego w grupach PR4/PRB44 i PR4/PboPR44. Obliczone na podstawie dostępnych danych ryzyko względne wystąpienia bólu mięśni u chorych należących grup z boceprewirem vs kontrola wynosiło odpowiednio RR = 0,82 (95% CI: 0,63; 1,06) i RR = 0,97 (95% CI: 0,76; 1,24), jednakże żaden z uzyskanych wyników nie był istotny statystycznie (odpowiednio $p = 0,14$ i $p = 0,87$).

2.7.5.7.9 Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe

2.7.5.7.9.1 Zaburzenia smaku

Według autorów badania *SPRINT-1* oraz próby *SPRINT-2* zaburzenia smaku należały do jednych z częściej występujących działań niepożądanych. Dane przedstawione na ten temat zestawiono w poniższej tabeli, pogrubionym drukiem zaznaczając istotne wyniki.

Tabela 229. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia smaku; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>SPRINT-1</i>	PR4/PRB24	103	27	26%					3,03 (1,54; 6,09); NNH = 6 (4; 14)*
	PR4/PRB44	103	28	27%	PR48	104	9	9%	3,14 (1,60; 6,29); NNH = 6 (4; 12)*
	PRB28	107	23	21%					2,48 (1,24; 5,07); NNH = 8 (5; 31)*
	PRB48	103	33	32%					3,70 (1,91; 7,32); NNH = 5 (3; 8)*
	PRB48'	16	7	44%	IdPRB48	59	18	31%	1,43 (0,69; 2,65); NS*
<i>SPRINT-2</i>	PR4/PRB24 [^]	368	137	37%	PR4/PboPR44	363	64	18%	2,11 (1,64; 2,74)*; p < 0,001; NNH = 6 (4; 8)*
	PR4/PRB44	366	156	43%					2,42 (1,89; 3,12)*; p < 0,001; NNH = 5 (4; 6)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

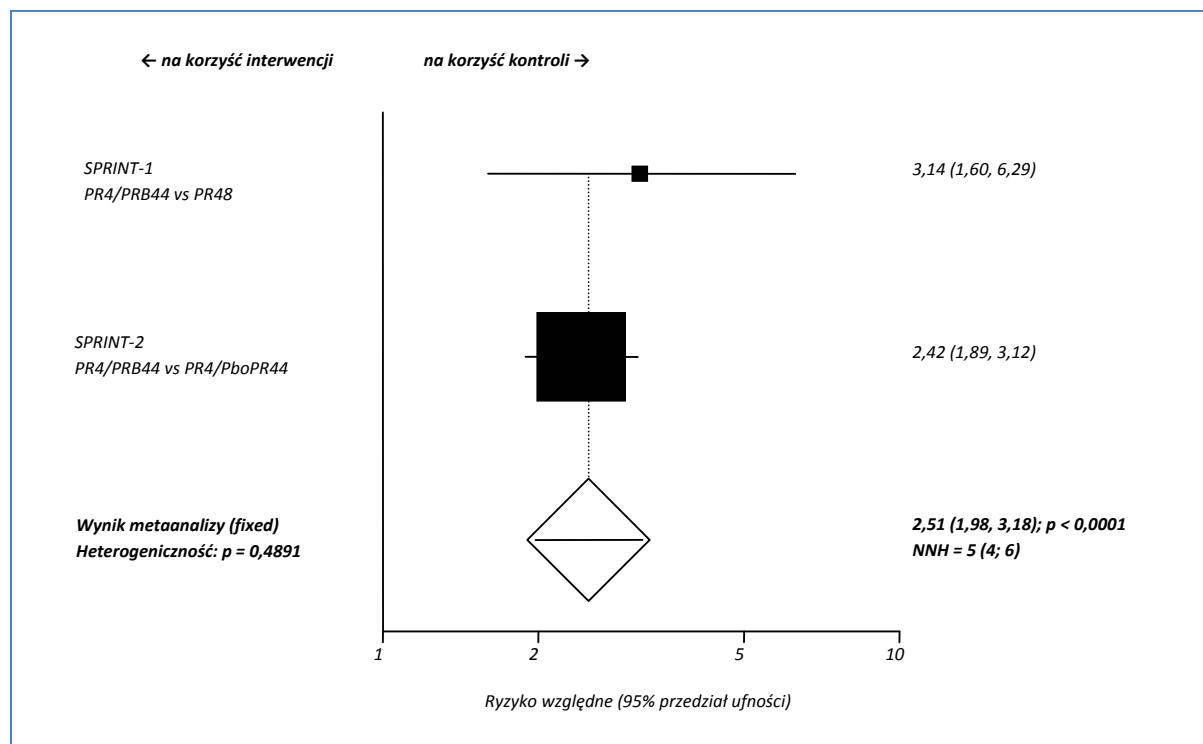
[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Uzyskane na podstawie danych zawartych w badaniu *SPRINT-1* wyniki obliczeń sugerują, że podawanie boceprewiru w skojarzeniu z peg-IFN α -2b i rybawiryną, niezależnie od przyjętego schematu leczenia, wiąże się z kilkukrotnie wyższym (od około 2,5- do prawie 4-krotnie) prawdopodobieństwem wystąpienia zaburzeń smaku w porównaniu do standardowej terapii i wyniki te są istotne statystycznie. Jedynie w przypadku porównania grup stosujących różne dawki rybawiryny w drugim etapie tego badania (PRB48' vs IdPRB48) nie wykazano statystycznie znamiennych różnic pomiędzy grupami. Wyniki te potwierdzają rezultaty badania *SPRINT-2*, w którym również u chorych leczonych boceprewirem i standardową terapią ryzyko wystąpienia zaburzeń smaku było istotnie ($p < 0,001$) większe niż u chorych otrzymujących wyłącznie standardową terapię. Leczenie 5-8 chorych według schematów stosowanych w grupach z boceprewirem, zamiast standardową terapią, wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego przypadku zaburzeń smaku.

Na podstawie danych zamieszczonych w publikacjach powyższych prób klinicznych przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia zaburzeń smaku w grupach leczonych boceprewirem, peg-IFN i rybawiryną według schematu PR4/PRB44 w porównaniu do stosowania standardowej terapii. Wyniki metaanalizy przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 101. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zaburzeń smaku; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.



Chorzy zakażeni HCV-1 poddani leczeniu boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią wg schematu PR4/PRB44, są narażeni na około 2,5 razy większe ryzyko wystąpienia zaburzeń smaku, niż

chorzy leczeni standardową terapią, RR = 2,51 (95% CI: 1,98; 3,18). Uzyskany wyniki był znamiennej statystycznie ($p < 0,0001$). Stosowanie schematu leczenia boceprewirem i standardową terapią przyjętego we wspomnianej grupie, zamiast leczenia standardowego (bez boceprewiru), u 6 chorych skutkuje wystąpieniem dodatkowego przypadku zaburzeń smaku, NNH = 5 (95% CI: 4; 6). W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych, z uwagi na nieistotną statystycznie heterogeniczność danych ($p = 0,4891$).

2.7.5.7.9.2 Zmniejszenie łaknienia

Informacje na temat powyższego działania niepożądanego przedstawiono w obydwu analizowanych badaniach (*SPRINT-1* i *SPRINT-2*). W tabeli poniżej zaprezentowano dane liczbowe dotyczące chorych ze zmniejszonym łaknieniem.

Tabela 230. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie łaknienia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania *SPRINT-1* i *SPRINT-2*.

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
<i>SPRINT-1</i>	PR4/PRB24	103	14	14%					1,18 (0,58; 2,39); NS*
	PR4/PRB44	103	12	12%					1,01 (0,48; 2,11); NS*
					PR48	104	12	12%	
	PRB28	107	7	7%					0,57 (0,24; 1,34); NS*
	PRB48	103	17	17%					1,43 (0,73; 2,82); NS*
	PRB48'	16	6	38%	ldPRB48	59	16	27%	1,38 (0,62; 2,75); NS*
<i>SPRINT-2</i> [§]	PR4/PRB24 [^]	368	97	26%					<u>1,06</u> <u>(0,83; 1,36)*;</u> <u>p = 0,67</u>
	PR4/PRB44	366	89	24%	PR4/PboPR44	363	90	25%	0,98 (0,76; 1,26)*; p = 0,93

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 15\%$ chorych w przynajmniej jednej grupie;

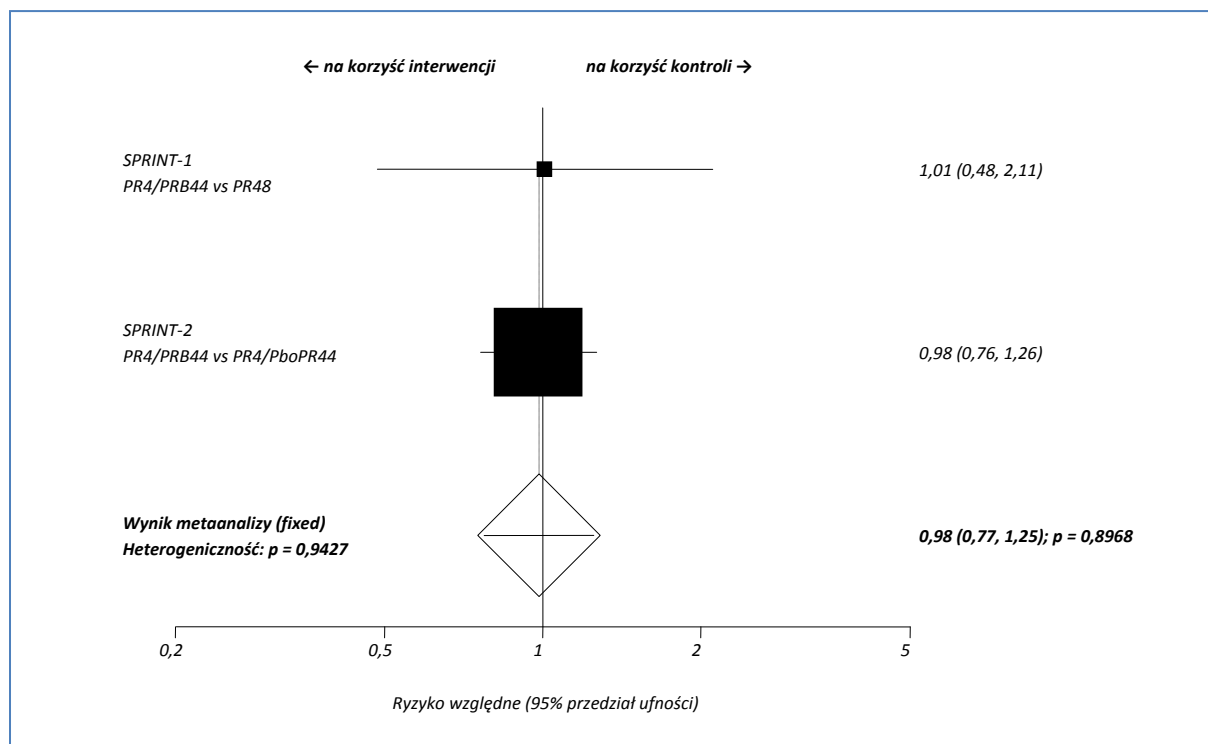
[^] jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlewkowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

W żadnym z wykonanych porównań między poszczególnymi grupami z boceprewirem i standardową terapią a kontrolą, w obu próbach klinicznych, nie uzyskano istotnego statystycznie wyniku ryzyka wystąpienia zmniejszenia łaknienia.

Dane dostępne z obu prób klinicznych umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy ryzyka wystąpienia zmniejszenia łaknienia. Wyniki zaprezentowano na poniższym wykresie.

Wykres 102. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmniejszenia łaknienia; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badania SPRINT-1 i SPRINT-2.



Wynik przeprowadzonej metaanalizy ryzyka wystąpienia zmniejszenia łaknienia w grupach PR4/PRB44, w porównaniu z kontrolą, okazał się nieistotny statystycznie, RR = 0,98 (95% CI: 0,77; 1,25), p = 0,8969. W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych z obu badań nie była istotna statystycznie (p = 0,9427).

2.7.5.8 Zgony

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące zgonów. Jedynie w badaniu SPRINT-2 przedstawiono takie dane, w SPRINT-1 nie podano żadnych informacji dotyczących zgonów w badaniu.

Tabela 231. Liczba i odsetek zgonów; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.

Badanie	Interwencja			Komparator				RR (95% CI)	
	grupa	N	n	%	grupa	N	n		%
SPRINT-2 [§]	PR4/PRB24 [^]	368	1	< 1%	PR4/PboPR44	363	4	1%	0,25 (0,04; 1,63); NS*
	PR4/PRB44	366	1	< 1%					0,25 (0,04; 1,64); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ dane z suplementu – działania niepożądane, które wystąpiły u ≥ 15% chorych w przynajmniej jednej grupie;

^ jeśli RNA HCV niewykrywalne w tygodniach 8-24 → zakończenie leczenia w 24. tygodniu trójlekowej terapii; jeśli RNA HCV wykrywalne w trakcie ≥ 1 wizyty w tygodniach 8-24 → kontynuacja leczenia peg-IFN i rybawiryną + placebo do 48. tygodnia;

NS nieistotne statystycznie.

Autorzy próby klinicznej *SPRINT-2* podali, że podczas leczenia ogółem odnotowano 6 przypadków zgonów. W grupie PR4/PRB24 i grupie kontrolnej odnotowano dwa samobójstwa, które oceniono jako prawdopodobne następstwa przyjmowania peg-IFN α -2b. Natomiast pozostałe zgony nie zostały uznane za związane ze stosowanym leczeniem. Nie wykazano istotnych różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia zgonu między grupami z boceprewirem a grupą kontrolną.

2.8 Podsumowanie wyników oceny skuteczności klinicznej ze szczególnym uwzględnieniem populacji refundacyjnej

TELAPREWIR

W uzgodnionym programie lekowym „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B 18.2)” populację docelową dla terapii trójlekowej ograniczono do włóknienia wątroby w stopniu co najmniej 2 w skali Scheuera, oraz genotypu TT IL28B (populacja refundacyjna). W badaniu *ADVANCE* obecna była grupa najbardziej zgodna (zgodność grup prezentowanych we włączonych badaniach z zalecanym schematem leczenia przedyskutowano w rozdziale 2.6.3.1) z obecnie zalecanym schematem leczenia telaprewirem (uwzględnianym również w programie terapeutycznym), dodatkowe analizy ograniczono do porównania tej grupy z kontrolą. W przypadku podgrupy chorych bez marskości wątroby, ten schemat leczenia był w pełni zgodny z zalecanym w ChPL Incivo (populacja rejestracyjna).

W tabeli poniżej przedstawiono analizę najważniejszego punktu końcowego – częstości uzyskiwania SVR – u chorych w populacji ogólnej, a także w podgrupach zgodnych z nowym programem terapeutycznym, czyli u chorych z włóknieniem wątroby ocenionym ≥ 2 w skali Scheuera oraz u chorych z genotypem IL 28B TT. W przypadku pierwszej z tych podgrup, dane uzyskano bezpośrednio z publikacji opisującej badanie *ADVANCE*, sumując odsetki chorych wyróżnionych na podstawie stopnia włóknienia wątroby (uwzględniono wszystkie grupy oprócz minimalnego włóknienia bądź jego braku), natomiast dane na temat SVR w podgrupie chorych z genotypem IL28B TT uzyskano z doniesienia konferencyjnego *Jacobson 2011a*.

Tabela 232. Odsetek chorych z SVR w populacji ogólnej oraz w populacjach refundacyjnych oraz rejestracyjnych; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie ADVANCE.

Oceniana populacja	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Wszyscy chorzy	T12PR24/48	271/363 (75%)	Pbo12PR48	158/361 (44%)	1,71 (1,50; 1,95)* ; p < 0,001 NNT = 4 (3; 5)*
Chorzy bez marskości wątroby (populacja rejestracyjna)	T12PR24/48	258*/342* (75%*)	Pbo12PR48	151*/340* (44%*)	1,70 (1,49; 1,95)* ; NNT = 4 (3; 5)*
Chorzy z włóknieniem ocenionym w skali Scheuera ≥ 2 (populacja refundacyjna)	T12PR24/48	162/229 (71%)	Pbo12PR48	91/214 (43%)	1,66 (1,40; 2,00)* NNT = 4 (3; 6)*
Chorzy z włóknieniem 2-3 w skali Scheuera (populacja zgodna z programem terapeutycznym)	T12PR24/48	149*/208* (72%*)	Pbo12PR48	84*/193* (44%*)	1,65 (1,38; 1,99)* ; NNT = 4 (3; 6)*

Oceniana populacja	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
tycznym oraz zalecanym schemtem leczenia)					
Chorzy z genotypem IL28B TT (populacja refundacyjna)	T12PR24/48	16/22 (73%)	Pbo12PR48	6/26 (23%)	3,15 (1,59; 6,82)* NNT = 3 (2; 5)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W każdej z wyróżnionych podgrup odnotowano wyniki potwierdzające analizę w populacji ogólnej, w której terapia telaprewirem znamienne zwiększała prawdopodobieństwo uzyskania SVR – RB = 1,71 (95% CI: 1,50; 1,95); $p < 0,001$; NNT = 4 (95% CI: 3; 5). W populacji rejestracyjnej (w pełni zgodna z ChPL Incivo – schemat RGT u chorych bez marskości wątroby), wyniki oceny prawdopodobieństwa uzyskania SVR wobec grupy kontrolnej były bardzo zbliżone do populacji ogólnej – RB = 1,70 (95% CI: 1,49; 1,95); NNT = 4 (95% CI: 3; 5).

Korzyść względna uzyskania tego punktu końcowego w grupie telaprewiru wobec kontroli wyniosła 1,66 (95% CI: 1,40; 2,00); NNT = 4 (95% CI: 3; 6) w podgrupie chorych z włóknieniem ocenionym na ≥ 2 w skali Scheuera oraz 3,15 (95% CI: 1,59; 6,82); NNT = 3 (95% CI: 2; 5) w podgrupie chorych z genotypem IL28B TT. W przypadku populacji spełniającej kryteria zarówno refundacyjnej (scheuer 2-3), jak również rejestracyjnej (dawkowanie zgodne z zalecanym), korzyść względna uzyskania SVR była zbliżona i wyniosła 1,65 (95% CI: 1,38; 1,99); NNT = 4 (95% CI: 3; 6). Ocena skuteczności klinicznej w pełnej populacji refundacyjnej (równoczesne spełnienie warunku odpowiedniego włóknienia wątroby oraz występowania polimorfizmu IL28B) była niemożliwa (brak odpowiednich wyników), jednak analizując powyższe dane (zblizona skuteczność telaprewiru w grupie z włóknieniem ≥ 2 wg Scheuera oraz znacznie wyższa w grupie z genotypem TT IL28B) można przypuszczać, że w populacji refundacyjnej wyniki będą wypadkową tych wartości, a zatem korzystniejsze niż w populacji ogólnej.

W poniższej tabeli przedstawiono z kolei wyniki dla punktu końcowego, jakim była częstość uzyskania przez chorych RVR. Zamieszczono w niej analizę dla całej populacji, oraz chorych z genotypem IL28B TT (Jacobson 2011a).

Tabela 233. Odsetek chorych z RVR w populacji ogólnej oraz w populacji refundacyjnej; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie ADVANCE.

Oceniana populacja	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Wszyscy chorzy	T12PR24/48	246/363 (68%)	Pbo12PR48	34/361 (9%)	7,20 (5,22; 10,01)* NNT = 2 (2; 2)*
Chorzy z genotypem IL28B TT (populacja refundacyjna)	T12PR24/48	13/22 (59%)	Pbo12PR48	0/26 (0%)	31,80 (3,69; 307,70)*

Oceniana populacja	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
NNT = 2 (2; 3)*					

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W podgrupie chorych z genotypem IL28B TT uzyskano, podobnie jak w analizie w obrębie całej populacji, znamienne wyniki świadczące o większym prawdopodobieństwie uzyskania RVR w przypadku zastosowania schematu z telaprewirem, jednak efekt był dużo większy: RB = 31,8 (95% CI: 3,69; 307,70); NNT = 2 (95% CI: 2; 3).

W doniesieniu konferencyjnym (*Jacobson 2011a*) przedstawiono również wyniki analizy dla eRVR w podgrupie chorych z genotypem IL28B TT, które zestawiono w tabeli poniżej, wraz z wynikiem analizy w całej populacji chorych badania *ADVANCE*.

Tabela 234. Odsetek chorych z eRVR w populacji ogólnej oraz w populacji refundacyjnej; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie ADVANCE.

Oceniana populacja	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Wszyscy chorzy	T12PR24/48	212/363 (58%)	Pbo12PR48	29/361 (8%)	7,27 (5,11; 10,44)*; NNT = 2 (2; 3)*
Chorzy z genotypem IL28B TT (populacja refundacyjna)	T12PR24/48	10/22 (45%)	Pbo12PR48	0/26 (0%)	24,73 (2,81; 241,31)*; NNT = 3 (2; 4)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek chorych uzyskujących eRVR był znamienne wyższy wśród chorych leczonych schematem opartym na telaprewirze w porównaniu do kontroli w podgrupie chorych z genotypem IL28B TT, podobnie jak w całej analizowanej populacji, jednak efekt terapeutyczny był w tej podgrupie kilkakrotnie większy: RB = 24,73 (95% CI: 2,81; 241,31); NNT = 3 (95% CI: 2; 4).

W przypadku pozostałych punktów końcowych rozważanych w analizie skuteczności schematu leczenia opartego na telaprewirze, nie odnaleziono danych pozwalających ocenić je w podgrupie chorych ze zwłóknieniem wątroby w stopniu ≥ 2 według Scheuera, lub z genotypem IL28B TT. W tabeli poniżej przedstawiono jednak te wyniki zbiorczo (analiza dla ogólnej populacji), dla grupy z zalecanym schematem leczenia obecnej w badaniu *ADVANCE* (grupa T12PR24/48), który to schemat stosowany będzie również w ramach programu terapeutycznego.

Tabela 235. Zestawienie wyników dla punktów końcowych oceny skuteczności telaprewiru dla grupy otrzymującej schemat leczenia najbardziej zgodny z zalecanym; telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie ADVANCE.

Punkt końcowy	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
niewykrywalne stężenie RNA HCV po 72 tygodniach od rozpoczęcia leczenia	T12PR24/48	265/363 (73%)	Pbo12PR48	158/361 (44%)	1,67 (1,46; 1,91); NNT = 4 (3; 5)* p < 0,001
ETR	T12PR24/48	314/363 (87%)	Pbo12PR48	229/361 (63%)	1,36 (1,25; 1,49); NNT = 5 (4; 6)*
Odsetek chorych z nawrotem wirerii	T12PR24/48	27/314 (9%)	Pbo12PR48	64/229 (28%)	RR = 0,31 (0,20; 0,46)*; NNT = 6 (4; 8)*
Odsetek chorych z niepowodzeniem wirusologicznym leczenia	T12PR24/48	29*/363 (8%)	Pbo12PR48	116*/361 (32%)	RR = 0,25 (0,17; 0,36); NNT = 5 (4; 6)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych

BOCEPREWIR

Analogiczną analizę wykonano dla badań oceniających efektywność boceprewiru. Za najbardziej zgodny schemat leczenia z zalecanym przez ChPL uznano terapię RGT badania *SPRINT-2* (grupa PR4/PRB24, zarówno w populacji ogólnej, jak również u chorych z niewykrywalnym RNA HCV w tygodniach 8-24 – populacja taka byłaby całkowicie zgodna z ChPL, gdyby przedstawiono dane dla chorych bez marskości wątroby, jednak wyniki w takiej podgrupie nie zostały zaprezentowane). Również za zgodne (populacje rejestracyjne) uznano grupy PR4/PRB44 badań *SPRINT-1* oraz *SPRINT-2*, ale jedynie w obrębie podgrupy chorych z marskością wątroby (szczegóły porównania stosowanych w badaniach schematów leczenia z zalecanymi w ChPL Victrelis przedstawiono w rozdziale 2.7.3.1). Dodatkowe analizy ograniczono więc do porównania tych grup z kontrolą.

W tabeli poniżej przedstawiono analizę najważniejszego punktu końcowego – częstości uzyskiwania SVR – u chorych w populacji ogólnej, a także w podgrupach zgodnych z nowym programem terapeutycznym, czyli u chorych z włóknieniem wątroby ocenionym ≥ 2 w skali Scheuera oraz u chorych z genotypem IL28B TT. W przypadku pierwszej z tych podgrup, dane uzyskano bezpośrednio z publikacji opisującej badanie *SPRINT-2*, jednak dotyczyły one węższej populacji chorych, ponieważ w badaniu przedstawiono informacje na temat podgrupy chorych z włóknieniem w stopniu 3. i 4. wg skali Metavir (co odpowiada ≥ 3 w skali Scheuera). Z kolei dane na temat SVR w podgrupie chorych z genotypem IL28B TT uzyskano z doniesienia konferencyjnego *Poordad 2011a*.

Tabela 236. Odsetek chorych z SVR w populacji ogólnej oraz w populacjach wymaganych w programie terapeutycznym; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie SPRINT-2.

Oceniana populacja	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
Wszyscy chorzy	PR4/PRB24	233/368 (63%)	PR4/PboPR44	137/363 (38%)	1,68 (1,44; 1,96)*; NNT = 4 (4; 6)*; p < 0,001
Chorzy z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w tygodniach 8-24	PR4/PRB24	156/162 (96%)	PR4/PboPR44	40/43 (93%)	1,04 (0,97; 1,19)*; p = 0,40
Chorzy z marskością wątroby (populacja rejestrycyjna)	PR4/PRB44 (SPRINT-1)	3/6 (50%)	PR48	2/8 (25%)	2,00 (0,52; 8,08)*; NS
	PR4/PRB44 (SPRINT-2)	10/24 (41,7%)	PR4/PboPR44	6/13 (46,2%)	0,90 (0,44; 2,01)*; NS
Chorzy z włóknieniem ocenionym w skali Scheuera ≥ 3	PR4/PRB24	14/34 (41,2%)	PR4/PboPR44	9/24 (37,5%)	1,10 (0,59; 2,16)*; NS
Chorzy z genotypem IL28B TT	PR4/PRB24	23/42 (55%)	PR4/PboPR44	10/37 (27%)	2,03 (1,15; 3,75)*; NNT = 4 (3; 17)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W populacji ogólnej, dla grupy PR4/PRB24 (schemat RGT w badaniu SPRINT-2), gdzie stosowano schemat najbardziej zgodny z zalecanym, prawdopodobieństwo uzyskania SVR w porównaniu do kontroli było istotnie statystycznie większe – RB = 1,68 (95% CI: 1,44; 1,96), $p < 0,001$, NNT = 4 (95% CI: 4; 6). W przypadku chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w tygodniach 8-24 (grupa w której schemat RGT również był uznawany za zbliżony do zalecanego) obserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia SVR, jednak nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami: RB = 1,04 (95% CI: 0,97; 1,19), $p = 0,40$.

Jedynie w podgrupie chorych z genotypem IL28B TT zaobserwowano, podobnie jak w analizie głównej, istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Było ono większe podczas leczenia boceprewirem w porównaniu do terapii standardowej – RB = 2,03 (95% CI: 1,15; 3,75), NNT = 4 (95% CI: 3; 17).

W pozostałych analizach wyniki oceny różnic pomiędzy wybranymi grupami a kontrolą nie były znamienne statystycznie, lecz w większości wskazywały na większe prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w schemacie leczenia zawierającym boceprewir – jedynie u chorych z marskością wątroby w badaniu SPRINT-2 w grupie PR4/PRB44 odnotowano mniejsze prawdopodobieństwo pojawienia się SVR – 0,90 (95% CI: 0,44; 2,01), choć wynik również nie był znamieny statystycznie. Należy jednak zaznaczyć, że w obu badaniach populacja chorych z marskością wątroby nie była liczna, co mogło wpłynąć na oszacowanie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

W przypadku pozostałych punktów końcowych rozważanych w analizie skuteczności schematu leczenia opartego na boceprewirze, nie odnaleziono danych pozwalających ocenić je w założonych podgrupach chorych. W tabeli poniżej przedstawiono więc zbiorczo te wyniki w populacji ogólnej, dla grupy z badania *SPRINT-2* (grupa PR4/PRB24), w której zastosowano schemat leczenia zbliżony do tego, jaki stosowany będzie w ramach programu terapeutycznego.

*Tabela 237. Zestawienie wyników dla punktów końcowych oceny skuteczności boceprewiru dla grupy otrzymującej schemat leczenia zbliżony do zalecanego; boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia; badanie *SPRINT-2*.*

Punkt końcowy	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
ETR	PR4/PRB24	261/368 (71%)	PR4/PboPR44	191/363 (53%)	1,35 (1,20; 1,52); NNT = 6 (4; 9)*; p < 0,01
Odsetek chorych z nawrotem wiremii	PR4/PRB24	24/257 (9%)	PR4/PboPR44	39/176 (22%)	0,42 (0,26; 0,67); NNT = 8 (5; 17)*; p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

2.9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Incivo®

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu INCIVO opisano na podstawie wszystkich dostępnych danych pochodzących z badań klinicznych II i III fazy (zarówno kontrolowanych, jak i niekontrolowanych), obejmujących 2 641 pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu produktem INCIVO.

Produkt INCIVO zawsze podaje się jednocześnie z peg-interferonem alfa i rybawiryną. Działania niepożądane związane z opisywanymi produktami leczniczymi podano w odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego.

Częstość występowania działań niepożądanych o co najmniej umiarkowanym nasileniu (\geq stopnia 2) była większa w grupie otrzymującej INCIVO niż w grupie przyjmującej placebo.

Podczas fazy stosowania produktu INCIVO lub placebo najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi o nasileniu co najmniej drugiego stopnia w grupie otrzymującej INCIVO (częstość \geq 5,0%) były: niedokrwistość, wysypka, świąd, nudności i biegunka. Podczas fazy stosowania produktu INCIVO lub placebo najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi o nasileniu co najmniej trzeciego stopnia w grupie otrzymującej INCIVO (częstość \geq 1,0%) były: niedokrwistość, wysypka, małopłytkowość, limfopenia, świąd i nudności.

Częstość wymienionych poniżej działań niepożądanych określona jest zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (\geq 1/10); często (\geq 1/100 do $<$ 1/10); niezbyt często (\geq 1/1000 do $<$ 1/100). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane produktu INCIVO (w skojarzeniu z peg-interferonem alfa i rybawiryną) u pacjentów z zakażeniem HCV opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego opisane na podstawie oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej w kontrolowanych badaniach II i III fazy (dane zbiorcze). Zebrano je w tabeli poniżej.

Tabela 238. Częstość działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Incivo®.

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane podczas leczenia skojarzonego produktem INCIVO, peg-interferonem alfa i rybawiryną N=1 346
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	często	kandydoza jamy ustnej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo często	niedokrwistość

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane podczas leczenia skojarzonego produktem INCIVO, peg-interferonem alfa i rybawiryną N=1 346
Zaburzenia endokrynologiczne	często	trombocytopenia ^b , limfopenia ^b
	często	niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu iżywiania	często	hiperurykemia ^b , hipokaliemia ^b
	niezbyt często	dna moczanowa
Zaburzenia układu nerwowego	często	zaburzenia smaku, mdlenie
Zaburzenia oka	niezbyt często	retinopatia
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	nudności, biegunka, wymioty, żylaki odbytu, ból odbytnicy
	często	świąd odbytu, krwawienie z odbytnicy, szczelina odbytu
	niezbyt często	zapalenie odbytnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często	hiperbilirubinemia ^b
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często	świąd, wysypka
	często	wyprysk, obrzęk twarzy, wysypka złuszcząca
	niezbyt często	osutka polekowa z eozynofilią i objawami narządowymi (zespół DRESS), pokrzywka
	rzadko	zespół Stevensa-Johnsona ^a
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^b
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	obrzęki obwodowe, nieprawidłowe odczuwanie smaku

^a nie występowały w badaniach II i III fazy z kontrolą placebo;

^b częstości występowania na podstawie częstości zgłoszeń zdarzeń niepożądanych.

Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych

W poniższej tabeli przedstawiono wybrane nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych o co najmniej umiarkowanym nasileniu (stopnia ≥ 2), stanowiące pogorszenie w stosunku do wartości początkowej i uznane za działania niepożądane na podstawie zbiorczych danych z badań klinicznych II i III fazy z kontrolą placebo, zaobserwowane u pacjentów zakażonych wirusem HCV, otrzymujących produkt INCIVO w leczeniu skojarzonym.

Tabela 239. Wybrane nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (DAIDSa stopnia ≥ 2 .) stanowiące pogorszenie w stosunku do wartości początkowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Incivo®.

Działanie niepożądane	Nasilenie		
	Stopień 2.	Stopień 3.	Stopień 4.
Zwiększenie wartości^b			
Stężenie kwasu moczowego	17,9% (10,1-12,0 mg/dl)	4,6% (12,1-15,0 mg/dl)	1,1% (> 15,0 mg/dl)
Stężenie bilirubiny	13,6% (1,6-2,5 × GGN)	3,6% (2,6-5,0 × GGN)	0,3% (> 5,0 × GGN)
Stężenie cholesterolu całkowitego	15,4% (6,20-7,77 mmol/l 240-300 mg/dl)	2,0% (> 7,77 mmol/l > 300 mg/dl)	nd.
Stężenie lipoprotein małej gęstości	6,9% (4,13-4,90 mmol/l 160–190 mg/dl)	2,5% (\geq 4,91 mmol/l \geq 191 mg/dl)	nd.
Stężenie kreatyniny	0,9% (1,4–1,8 × GGN)	0,2% (1,9-3,4 × GGN)	0% (> 3,4 × GGN)
Zmniejszenie wartości^b			
Stężenie hemoglobiny	27,0% (9,0-9,9 g/dl lub jakiegokolwiek zmniejszenie 3,5-4,4 g/dl)	51,1% (7,0-8,9 g/dl lub jakiegokolwiek zmniejszenie \geq 4,5 g/dl)	1,1% (< 7,0 g/dl)
Liczba płytek krwi	24,4% (50 000-99 999/mm ³)	2,8% (25 000-49 999/mm ³)	0,2% (< 25 000/mm ³)
Całkowita liczba limfocytów	13,1% (500-599/mm ³)	11,8% (350-499/mm ³)	4,8% (< 350/mm ³)
Stężenie potasu	1,6% (2,5–2,9 mEq/l)	0% (2,0-2,4 mEq/l)	0% (< 2,0 mEq/l)

^a w zbiorczym zestawie danych badań laboratoryjnych zastosowano tabelę DAIDS (z ang.: The Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Paediatric Adverse Events) wersja 1.0, grudzień 2004;

^b częstość występowania wyliczono na podstawie liczby pacjentów dla każdego parametru;
nd. – nie dotyczy; GGN – górna granica normy.

W okresie do 24 tygodni większość wyników badań laboratoryjnych powraca do wartości obserwowanych podczas stosowania peg-interferonu alfa i rybawiryny, z wyjątkiem liczby płytek krwi, która do 48. tygodnia utrzymuje się na poziomie niższych wartości niż obserwowane podczas stosowania peg-interferonu alfa i rybawiryny.

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi występuje bardzo często podczas leczenia produktem INCIVO w skojarzeniu z peg-interferonem alfa i rybawiryną. Po zakończeniu terapii INCIVO stężenia kwasu moczowego zazwyczaj zmniejszają się w ciągu następnych 8 tygodni i są porównywalne z wartościami obserwowanymi u pacjentów otrzymujących tylko peg-interferon alfa i rybawirynę.

2.10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Victrelis®

Profil bezpieczeństwa reprezentowany przez około 1500 pacjentów dla skojarzenia produktu leczniczego Victrelis z peg-interferonem alfa-2b oraz rybawiryną był oparty na połączonych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania z dwóch badań klinicznych u wcześniej nieleczonych pacjentów oraz jednego badania klinicznego u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: zmęczenie, niedokrwistość, nudności, ból głowy oraz zaburzenia smaku.

Najczęstszą przyczyną zmniejszenia dawki była niedokrwistość, która występowała częściej u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Victrelis w skojarzeniu z peg-interferonem alfa-2b oraz rybawiryną, w porównaniu do pacjentów przyjmujących tylko peg-interferon alfa-2b oraz rybawirynę.

Częstość wymienionych poniżej działań niepożądanych określona jest zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane produktu Victrelis (w skojarzeniu z peg-interferonem alfa-2b i rybawiryną) u pacjentów z zakażeniem HCV opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego opisane na podstawie oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej w kontrolowanych badaniach klinicznych. Zebrano je w tabeli poniżej.

Tabela 240. Częstość działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Victrelis®.

Klasyfikacja układów i narządów†	Kategoria częstości	Działania niepożądane†
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	często	zapalenie oskrzeli*, zapalenie tkanki łącznej*, opryszczka, grypa, zakażenia grzybicze jamy ustnej, zapalenie zatok
	niezbyt często	zapalenie żołądka i jelit*, zapalenie płuc*, zakażenia gronkowcami*, zakażenia drożdżakowe, zakażenia ucha, zakażenia grzybicze skóry, zapalenie nosogardzieli, grzybica paznokci, zapalenie gardła, zakażenia dróg oddechowych, nieżyt nosa, infekcje skórne, zakażenia układu moczowego
	rzadko	zapalenie nagłośni*, zapalenie ucha środkowego, posocznica
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	rzadko	nowotwór tarczycy (guzki)

Klasyfikacja układów i narządów‡	Kategoria częstości	Działania niepożądane†
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo często	niedokrwistość*, neutropenia*
	często	leukopenia*, małopłytkowość*
	niezbyt często	skaza krwotoczna, limfadenopatia, limfopenia
	rzadko	hemoliza
Zaburzenia układu immunologicznego	rzadko	sarkoidoza*, porfiria nieostra
Zaburzenia endokrynologiczne	często	wole, niedoczynność tarczycy
	niezbyt często	nadczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często	zmniejszony apetyt*
	często	odwodnienie*, hiperglikemia*, hipertriglicerydemia, hiperurykemia
	niezbyt często	hipokaliemia*, zaburzenia apetytu, cukrzyca, dna moczanowa, hiperkalcemia
Zaburzenia psychiczne	bardzo często	niepokój*, depresja*, bezsenność, drażliwość
	często	labilność emocjonalna, pobudzenie, zaburzenia libido, zmiany nastroju, zaburzenia snu
	niezbyt często	agresja*, wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi*, napady paniki*, paranoja*, nadużywanie leków*, myśli samobójcze*, zaburzenia zachowania, gniew, apatia, stany splątania, zmiany stanu psychicznego, niepokój ruchowy
	rzadko	zaburzenia afektywne dwubiegunowe*, samobójstwo*, próby samobójcze*, omamy słuchowe, omamy wzrokowe, dekompensacja psychiczna
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	zawroty głowy*, ból głowy*
	często	hipoestezja*, parestezje*, omdlenia*, amnezja, zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, migrena, parosmia, drżenie, zawroty głowy
	niezbyt często	neuropatia obwodowa*, zaburzenia poznawcze, hiperestezja, letarg, utrata przytomności, upośledzenie umysłowe, neuralgia, stan przedomdleniowy
	rzadko	niedokrwienie naczyniowo-mózgowe*, encefalopatia
Zaburzenia oka	często	suche oko, wysięk podsiatkówkowy, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia
	niezbyt często	niedokrwienie siatkówki*, retinopatia*, nieprawidłowe czucie w oku, krwotok spojówkowy, zapalenie spojówki, ból oka, świąd oka, opuchlizna oka, obrzęk powiek, zwiększone łzawienie, przekrwienie oka, światłowstręt
	rzadko	tarcza zastoinowa
Zaburzenia ucha i błędnika	często	szumy uszne

Klasyfikacja układów i narządów‡	Kategoria częstości	Działania niepożądane†
Zaburzenia serca	niezbyt często	głuchota*, ból ucha, upośledzenie słuchu
	często	kołatanie
	niezbyt często	tachykardia*, arytmia, zaburzenia sercowo-naczyniowe
	rzadko	ostry zawał mięśnia sercowego*, migotanie przedsionków*, choroba wieńcowa*, zapalenie osierdzia*, wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe	często	niedociśnienie tętnicze*, nadciśnienie tętnicze
	niezbyt często	zakrzepica żył głębokich*, uderzenia gorąca, bledość, odczucie chłodu na obwodowych częściach ciała
	rzadko	zakrzepica żylna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo często	kaszel*, duszność*
	często	krwawienie z nosa, zatkanie nosa, ból jamy ustnej i gardła, przekrwienie dróg oddechowych, przekrwienie zatok, sapanie
	niezbyt często	ból opłucnej*, zator tętnicy płucnej*, suchość gardła, dysfonia, zwiększenie wydzieliny z górnych dróg oddechowych, powstawanie pryszczki w jamie ustnej i gardle
	rzadko	zwłóknienie opłucnej*, duszność zmuszająca do zajęcia pozycji siedzącej, niewydolność oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	biegunka*, nudności*, wymioty*, suchość błon śluzowych w jamie ustnej, zaburzenia smaku
	często	ból brzucha*, ból nadbrzusza*, zaparcia*, choroba refluksowa przełyku*, guzki krwawnicze*, dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia brzucha, dyskomfort odbytowo-odbytniczy, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg, niestrawność, wzdęcia, ból języka, owrzodzenie jamy ustnej, ból w obrębie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia dotyczące zębów
	niezbyt często	ból podbrzusza*, zapalenie żołądka*, zapalenie trzustki*, świąd odbytu, zapalenie okrężnicy, dysfagia, przebarwienie stolca, częste oddawanie stolca, krwawienie dziąseł, ból dziąseł, zapalenie dziąseł, zapalenie języka, suche usta, bolesne przełykanie, ból odbytu, krwotok odbytniczy, nadmierne wydzielanie śliny, nadwrażliwość zębów, przebarwienie języka, owrzodzenie języka
	rzadko	niewydolność trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	niezbyt często	hiperbilirubinemia
	rzadko	zapalenie pęcherzyka żółciowego*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często	łysienie, sucha skóra, świąd, wysypka
	często	zapalenie skóry, wyprysk, rumień, nadmierne pocenie, nocne poty, obrzęk obwodowy, łuszczyca, wysypka rumieniowata, wysypka plamkowa, wysypka

Klasyfikacja układów i narządów‡	Kategoria częstości	Działania niepożądane†
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często	grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, zmiany skórne reakcje nadwrażliwości na światło, owrzodzenie skóry, pokrzywka
	bardzo często	ból stawów, ból mięśni
	często	ból pleców*, ból kończyn*, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból szyi
	niezbyt często	bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej*, zapalenie stawów, obrzęk stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często	częstomocz
	niezbyt często	dyzuria, oddawanie moczu w nocy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	często	zaburzenia erekcji
	niezbyt często	brak miesiączki, krwotok miesiączkowy, krwawienie maciczne
	rzadko	aspermia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	astenia*, dreszcze, zmęczenie*, gorączka*, choroba grypopodobna
	często	dyskomfort w klatce piersiowej*, ból w klatce piersiowej*, złe samopoczucie*, uczucie zmiany temperatury ciała, suchość śluzówek, ból
	niezbyt często	nieprawidłowe czucie, upośledzone gojenie, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego
Badania diagnostyczne	bardzo często	zmniejszenie masy ciała
	niezbyt często	szmer sercowy, przyspieszone tętno

* w tym działania niepożądane, które mogą być ciężkie według oceny badacza u pacjentów w badaniu klinicznym;

† ponieważ produkt leczniczy Victrelis jest przepisywany łącznie z peg-interferonem alfa oraz rybawiryną, należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego peg-interferonu alfa oraz rybawiryny;

‡ nie uwzględniono reakcji w miejscu wstrzyknięcia, ponieważ produkt leczniczy Victrelis jest podawany doustnie.

2.11 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa telaprewiru i boceprewiru na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania telaprewiru lub boceprewiru u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych trzech instytucji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania telaprewiru i boceprewiru.

Według danych *European Medicines Agency* (www.ema.europa.eu) do najczęstszych działań niepożądanych, występujących u > 1 na 10 pacjentów podczas leczenia telaprewirem, należą: niedokrwistość, nudności, biegunka, wymioty, hemoroidy, ból odbytu, świąd i wysypka. Dodatkowo w badaniach klinicznych dotyczących tego leku obserwowano zwiększoną częstość występowania limfopenii i retinopatii (w przypadku której nie wykazano wyraźnego związku przyczynowo-skutkowego z ocenianą terapią). Znaczącymi działaniami niepożądanymi, związanymi ze stosowaniem telaprewiru, są ciężka wysypka i poważne reakcje skórne. W badaniach klinicznych u co najmniej 3 chorych podejrzewano wystąpienie zespołu Stevens-Johnson'a (SJS, z ang. *Stevens Johnson Syndrome*), a około 5% odnotowano wysypkę 3. stopnia nasilenia. Ogółem poważne reakcje skórne, takie jak zespół SJS i wysypka polekowa z eozynofilią i objawami systemowymi (DRESS, z ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) występowały u 0,5% pacjentów. Należy jednak podkreślić, że w badaniach klinicznych nie odnotowano zgonów. Na stronach agencji podkreślono również, że telaprewir nie powinien być stosowany u chorych z nadwrażliwością na substancję czynną lub któryś z pozostałych składników leku. Preparatu nie powinno się podawać w połączeniu z kilkoma innymi lekami, zwłaszcza z tymi, które zależą od lub mogą wpływać na gen CYP3A oraz lekami antyarytmicznymi klasy Ia lub III. Stwierdzono, że telaprewir wykazuje umiarkowany wpływ na wydłużenie odcinka QT i z tego powodu należy zachować ostrożność w jego stosowaniu w połączeniu z lekami wydłużającymi QT (w szczególności z metadonem) (EMA 2011, EMA 2012). Ponadto w Europejskiej bazie zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (z ang. *European database of suspected adverse drug reaction report*), publikującej informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono dane na temat 1815 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas tera-

pii telaprewirem. Do najczęstszych należały: zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (35,0% chorych), skóry i tkanki podskórnej (34,1%) oraz zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu iniekcji (*EudraVigilance 2012*). Natomiast w przypadku boceprewiru do najczęstszych działań niepożądanych zaliczono: niedokrwistość (wyższa niż w przypadku standardowej terapii peg-IFN i rybawiryną) oraz zmęczenie, nudności, ból głowy i zaburzenia smaku. Boceprewir, podobnie jak telaprewir, nie powinien być podawany chorym z nadwrażliwością na substancję czynną lub któryś z pozostałych składników leku. Przeciwwskazaniami stosowania tego preparatu są również autoimmunologiczne zapalenia wątroby i cięży. Boceprewir może spowolnić tempo rozkładania niektórych leków w wątrobie, a zatem należy unikać ich jednoczesnego przyjmowania w celu uniknięcia szkodliwej dużej dawki tych preparatów we krwi (*EMA 2012a*). Z kolei w komunikacie EMA z dnia 16 lutego 2012 roku podano informację o ryzyku wystąpienia interakcji między tym preparatem a inhibitorami proteazy HIV wzmocnionymi rytonawirem (z ang. *ritonavir-boosted protease HIV inhibitors*; takimi jak atazanawir, lopinawir czy darunawir), odnotowanym w badaniu włączającym zdrowe osoby. Pomimo tego, iż obecnie brak jest badań oceniających interakcje powyższych leków u chorych z koinfekcją HCV i HIV, agencja nie zaleca kojarzenia boceprewiru z rytonawirem i darunawirem lub lopinawirem, natomiast skojarzenie z atazanawirem może być rozważone w szczególnych przypadkach (u pacjentów z ograniczoną wiremią HIV i zakażonych szczepem niewykazującymi jakiegokolwiek oporności na zastosowane leczenie). W przypadku równoległego podawania wspomnianych leków konieczne jest dokładne monitorowanie stanu klinicznego chorych i przeprowadzanie badań laboratoryjnych (*EMA 2012b*). Dodatkowo w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* odnaleziono dane dotyczące 744 działań niepożądanych, odnotowanych u chorych leczonych boceprewirem. Podobnie jak w przypadku telaprewiru, u chorych otrzymujących boceprewir z największą częstością raportowano zaburzenia w obrębie układu krwionośnego i limfatycznego (37,9%), a także kolejno zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu iniekcji (32,4%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (24,3%) (*EudraVigilance 2012a*).

Na stronach internetowych *Food and Drug Administration* (www.fda.gov) podano, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi, obserwowanymi u co najmniej 5% chorych więcej w grupach telaprewiru w porównaniu do grup kontrolnych, są: wysypka, świąd, niedokrwistość, biegunka, nudności, hemoroidy, uczucie dyskomfortu w okolicach odbytu, zaburzenia smaku, zmęczenie, wymioty i świąd odbytu. Zaznaczono również, że w celu kontroli ryzyka wystąpienia niedokrwistości zaleca się regularne monitorowanie stężenia hemoglobiny (przed rozpoczęciem leczenia oraz jego trakcie, przynajmniej w 2., 4., 8. i 12. tygodniu, oraz w klinicznie uzasadnionych przypadkach). Ponieważ użycie rybawiryny może powodować wady wrodzone lub śmierć płodu, a schemat leczenia telaprewirem zawiera ten preparat, podkreślono, że chorzy płci żeńskiej oraz partnerki chorujących mężczyzn, u których rozwa-

żane jest rozpoczęcie leczenia telaprewirem muszą unikać zajścia w ciążę poprzez stosowanie co najmniej dwóch skutecznych metod antykoncepcji. Ponadto podano informację, że leczenie telaprewirem powinno być przerwane w momencie wystąpienia poważnych reakcji skórnych, wysypki oraz niedokrwistości (*FDA 2012, FDA 2012a*). W komunikatach bezpieczeństwa, zamieszczonych w systemie AERS (z ang. *Adverse Event Reporting System*) prowadzonym przez FDA w celu rejestracji nowych działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem, do poważnych reakcji skórnych mogących wystąpić u chorych otrzymujących telaprewir zaliczono wysypkę polekową z eozynofilią i objawami systemowymi (DRESS) i zespół Stevensa-Johnsona (SJS) (*FDA 2012b*). Z kolei w przypadku boceprewiru podano, że najczęstsze działania niepożądane obserwowane podczas leczenia tym preparatem (u > 35% chorych) obejmują: zmęczenie, niedokrwistość, nudności, ból głowy i zaburzenia smaku. Podczas leczenia schematem z wykorzystaniem boceprewiru należy pamiętać, tak jak w przypadku telaprewiru, o konieczności stosowania co najmniej dwóch metod antykoncepcji. Dodatkowo boceprewiru do peg-IFN i rybawiryny może skutkować pogorszeniem występujących podczas standardowej terapii niedokrwistości i neutropenii (*FDA 2012c*). Ponadto Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków w dniu 9 lutego 2012 roku przedstawiła komunikat dotyczący ryzyka wystąpienia interakcji boceprewiru z inhibitorami proteazy wirusa HIV wzmocnionymi rytonawirem, takimi jak atazanawir, lopinawir i darunawir. Skojarzenie powyższych leków u chorych z koinfekcją wirusem HIV i HCV może zmniejszać ich efektywności kliniczną. Zaleca się dokładne monitorowanie pacjentów z koinfekcją HCV/HIV, u których rozpoczęto terapię boceprewirem w skojarzeniu z rytonawirem i atazanawirem, lopinawirem lub darunawirem, w szczególności w kierunku odpowiedzi wirusologicznej i ryzyka wystąpienia efektu odbicia (z ang. *rebound*), jak również jakichkolwiek działań niepożądanych (*FDA 2012d*).

Według informacji przedstawionych na stronach internetowych FDA inhibitory proteazy HCV (tj. telaprewir i boceprewir) w istotny sposób zwiększają osoczowe stężenie niektórych statyn. Z tego względu należy unikać skojarzenia atorwastatyny z telaprewirem, natomiast w skojarzeniu z boceprewirem należy stosować najmniejszą skuteczną klinicznie dawkę tego leku (*FDA 2012a, FDA 2012f*). Z powodu ryzyka wystąpienia miopatii (w tym rabdomiolizy mogącej prowadzić do uszkodzenia i niewydolności nerek ze skutkiem śmiertelnym), nie jest wskazane równoległe podawanie wspomnianych inhibitorów u chorych otrzymujących dodatkowo lowastatynę lub symwastatynę (*FDA 2012e*). Dodatkowo zaleca się modyfikację schematu leczenia innymi preparatami (cyklosporyna, takrolimus, prawastatyna, escitalopram) podawanymi w skojarzeniu z boceprewirem oraz regularną ocenę profilu bezpieczeństwa terapii z ich udziałem (*FDA 2012f*).

Data ostatniego wyszukiwania: do 28 września 2012 r.

2.12 Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych badań oceniających efektywność praktyczną analizowanych terapii. Przyczyną tego stanu rzeczy może być fakt, że leki te są nowymi preparatami dopiero wchodzącymi na rynki farmaceutyczne, więc brak jest danych o ich stosowaniu w praktyce.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]

[Redacted text block containing two lines of blacked-out information]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted content]
[Redacted content]
[Redacted content]
[Redacted content]
[Redacted content]
[Redacted content]
[Redacted content]
[Redacted content]

w tabeli poniżej.

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

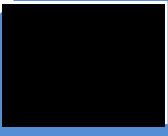
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

№	Imię i nazwisko	Wiek	Sex	Wzrost	Waga	Wskazania	Wskazania
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

№	Imię i nazwisko	Wiek
1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

2.15 Ocena wiarygodności zewnętrznej

W celu oszacowania wiarygodności zewnętrznej ocenianych wyników prób klinicznych przeprowadzono porównanie wyjściowych charakterystyk pacjentów z badań rejestracyjnych III fazy *ADVANCE* i *SPRINT-2* (prób, w których ramionach odpowiednio T12PR24/48 i PR4/PRB24 zastosowano najbardziej zgodny z charakterystykami produktów leczniczych schemat leczenia odpowiednio telaprewirem i boceprewirem pacjentów wcześniej nieleczonych) z danymi polskimi z elektronicznego rejestru SMPT (System Monitorowania Programów Terapeutycznych) dotyczącymi pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym przez genotyp 1 HCV, leczonych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie przewlekłego WZW typu B lub C”. Informacje na temat cech demograficzno-klinicznych chorych oraz standardów leczenia przeciwwirusowego WZW C w Polsce uzyskano w retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w trzech ośrodkach klinicznych w Polsce, uczestniczących w realizacji wyżej wymienionego terapeutycznego programu zdrowotnego w latach 2006-2011 – Szpitalu Specjalistycznym w Chorzowie, Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu i Samodzielnym Publicznym Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Szczecinie. Szczegółowe informacje zebrano w poniższej tabeli (łącznie badanie objęło 813 chorych, w tym 586 leczonych pierwszorazowo oraz 227 leczonych w reterapii) (Aestimo 2012a).

Tabela 256. Charakterystyka demograficzno-kliniczna oraz skuteczność terapii standardowej w populacji polskiej (dane SMPT) oraz badaniach *ADVANCE* i *SPRINT-2*.

Cecha demograficzno-kliniczna	Dane polskie SMPT	Badanie <i>ADVANCE</i> (telaprewir)*	Badanie <i>SPRINT-2</i> (boceprewir)*
Wiek; średnia (zakres)	46 (18-74) [^]	49 (18-69)	49 (bd.)
Płeć; odsetek mężczyzn	53% [^]	58%	60%
Stopień zaawansowania włóknienia	0-2: 69% [^]	0-2: 79%	0-2: 88%**
	3-4: 31% [^]	3-4: 21%	3-4: 9%**
	marskość: 14% [^]	marskość: 6%	marskość: 5%
Rodzaj stosowanego peg-interferonu	α -2a: 56% [^]	α -2a: 100%	α -2b: 100%
	α -2b: 40% [^]		
	inne interferony: 4% [^]		
Wyjściowa wiremia; średnia log ₁₀ (SD)	5,9 (0,8) [^]	6,3 (0,7)	bd.
Odsetek chorych ze stężeniem RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ [IU/ml]	53% [^]	77%	85%
Odsetek chorych z SVR	45% [^]	44% ^{^^}	40% ^{^^}

* dane dla populacji ogólnej badania;

** brak danych dla 37 pacjentów;

[^] dane dla chorych leczonych pierwszorazowo;

^^ dane dla grup kontrolnych z badań (standardowa terapia); w przypadku badania *SPRINT-2* podano informacje dla zmodyfikowanej populacji ITT (chorzy, którzy ukończyli 4-tygodniowy okres wstępny i otrzymali ≥ 1 dawkę boceprewiru lub placebo).

Zarówno pod względem wieku, jak i rozkładu płci populacja obu badań, które uwzględniały schematy leczenia telaprewirem i boceprewirem najbardziej zbliżone do schematu leczenia chorych bez wcześniejszej terapii z charakterystyk tych produktów leczniczych, była podobna do populacji pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym przez genotyp 1 HCV, leczonych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w Polsce – średni wiek wynosił około 46-49 lat, a większość chorych stanowili mężczyźni (53-60%). Również częstość uzyskiwania SVR w czasie stosowania terapii standardowej była podobna między analizowanymi grupami – w populacji polskiej wynosiła 45%, a w grupach kontrolnych analizowanych badań mieściła się w zakresie 40-44%. Rozkład kategorii połączonych stopni zaawansowania włóknienia (0-2 i 3-4) był zbliżony w populacji polskiej oraz badaniu *ADVANCE*, natomiast w badaniu *SPRINT-2* większość chorych wykazywała mniejsze zaawansowanie włóknienia wątroby – wspomnieć należy jednak, że dane polskie opierają się na kategoriach ze skali Scheuera, a w badaniach *ADVANCE* i *SPRINT-2* stopnie włóknienia oceniano na podstawie skali Metavir. Z kolei pod względem częstości marskości wątroby największy odsetek charakteryzował chorych z Polski, zaś w badaniach *ADVANCE* i *SPRINT-2* częstości te były prawie 3-krotnie niższe (odpowiednio 14% vs 6% i 5%). W Polsce częściej stosowanym peg-interferonem u chorych bez wcześniejszego leczenia przeciwwirusowego jest α -2a w porównaniu do α -2b (odpowiednio 56% vs 40%) – w analizie skuteczności telaprewiru w większości badań z randomizacją stosowano peg-interferon α -2a, ale w raporcie uwzględniono również dane z badania z randomizacją, gdzie wykorzystywano peg-interferon α -2b (*Kumada 2011*) lub wykonano porównanie skuteczności telaprewiru w zależności od zastosowanego interferonu – *C208*. Z kolei w ramieniu boceprewiru, w obu włączonych do analizy badaniach *SPRINT-1* i *SPRINT-2*, stosowano peg-interferon α -2b. Zaznaczyć również należy, że wyjściowy odsetek chorych ze stężeniem RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml w populacji polskiej wynosi 53% i jest to wartość znacznie mniejsza niż w charakterystykach analizowanych badań (77-85%). Biorąc pod uwagę powyższe zestawienia można wnioskować, że dane z obu badań można odnieść do polskiej populacji chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym przez genotyp 1 HCV.

2.16 Wyniki

W wyniku przeglądu baz informacji medycznych odnaleziono 5 przeglądów systematycznych dotyczących telaprewiru (*Dang 2011, Fowell 2010, Gentile 2010, Klibanov 2011 i Smith 2011*), w dwóch opracowaniach wtórnych oceniono zarówno telaprewir, jak i boceprewir (*Lange 2010 i Tungol 2011*), a jeden przegląd dotyczył tylko boceprewiru (*Foote 2011*). W wyniku aktualizacji wyszukiwania włączono dwa dodatkowe przeglądy systematyczne – *Cooper 2012 i Klibanov 2012*. Badania pierwotne uwzględnione w przeglądach potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie oraz wnioskuje na temat efektywności ocenianych schematów leczenia na podstawie przeprowadzonych analiz.

Poniżej zebrano wyniki dla populacji refundacyjnej, uwzględniając kryteria włączenia do programu lekowego oraz schemat leczenia zbliżony do zarejestrowanego. Należy zwrócić uwagę, że wyniki dla podgrup zostały ocenione *post hoc*, a stopień zwłóknienia i polimorfizm IL28B nie były czynnikami stratyfikacyjnymi przy randomizacji, przez co mogą być one obciążone błędem. Dostępne dane pozwalają na ocenę w podgrupach dla SVR oraz RVR i eRVR (w przypadku dwóch ostatnich, ocenę wykonano jedynie w podgrupie chorych wyróżnionych na podstawie genotypu interleukiny 28). Ponadto nie odnaleziono wyników dla podgrupy wykazującej jednocześnie odpowiedni stopień zwłóknienia i genotyp TT, opisano zatem wyniki w dwóch niezależnych podgrupach. Uwzględniając te ograniczenia należy jednak stwierdzić, że wyniki w populacji ogólnej wiarygodnie wskazują na efektywność kliniczną telaprewiru, natomiast wyniki w zdefiniowanych powyżej podgrupach potwierdzają je, gdyż są zbliżone a nawet wyraźnie lepsze (w przypadku genotypu TT).

Populacja refundacyjna

Dla terapii zawierającej telaprewir, za najbardziej zgodny z zalecanym schemat leczenia uznano RGT (z ang. response guided therapy) T12PR24/48 w badaniu ADVANCE, choć był on całkowicie zgodny tylko dla podgrupy chorych, u których nie stwierdzono marskości wątroby. Natomiast w przypadku boceprewiru – jako najbardziej zgodny z zalecanym schematem wybrano ten zastosowany w grupie otrzymującej terapię RGT z badania SPRINT-2 (PR4/PRB24), ale (z uwagi na różnice w zalecanej terapii RGT, a terapii RGT wykorzystanej w badaniu) schemat ten był zgodny tylko dla chorych z niewykrywalnym RNA HCV w tygodniach od 8. do 24., również bez marskości wątroby (wyniki dla takiej podgrupy nie były jednak dostępne). Ponadto, za w pełni zgodne z zalecanym schematem leczenia uznano grupy PR4/PRB44 badań *SPRINT-1* oraz *SPRINT-2* w podgrupie chorych z marskością wątroby.

W populacji ogólnej prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR, z ang. *sustained virologic response*) w grupie stosującej telaprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną w porównaniu do leczenia standardowego jest znamienne wyższe: RB = 1,71 (95% CI: 1,50; 1,95), NNT = 4 (95% CI: 3; 5); $p < 0,001$. Wnioskowanie na podstawie wyników uzyskanych dla podgrup zgodnych z populacją refundacyjną potwierdza i wzmacnia te wnioski: u chorych z zwłóknieniem wątroby ≥ 2 wg Scheuera RB = 1,66 (95% CI: 1,40; 2,00); NNT = 4 (95% CI: 3; 6), a u chorych z genotypem IL28B TT – RB = 3,15 (95% CI: 1,59; 6,82); NNT = 3 (95% CI: 2; 5). Podobne zależności obserwowano w przypadku analizy w podgrupach z genotypem IL28B TT dla oceny eRVR (RB = 24,73 [95% CI: 2,81; 241,31]; NNT = 3 [95% CI: 2; 4]) oraz RVR (RB = 31,8 [95% CI: 3,69; 307,70]; NNT = 2 [95% CI: 2; 3]), które potwierdzały wynik analizy w obrębie całej populacji, odpowiednio RB = 7,27 (95% CI: 5,11; 10,44), NNT = 2 (95% CI: 2; 3) i RB = 7,20 (95% CI: 5,22; 10,01), NNT = 2 (95% CI: 2; 2).

W przypadku boceprewiru prawdopodobieństwo uzyskania SVR w populacji ogólnej otrzymującej schemat najbardziej zgodny z zalecanym (PR4/PRB24 – RGT, badanie SPRINT-2) była znamienne większe niż w grupie kontrolnej: RB = 1,68 (95% CI: 1,44; 1,96), $p < 0,001$, NNT = 4 (95% CI: 4; 6). W podgrupie chorych z genotypem IL28B TT obserwowano także wynik istotny statystycznie – RB = 2,03 (95% CI: 1,15; 3,75), NNT = 4 (95% CI: 3; 17). Natomiast w podgrupie wyróżnionej na podstawie oceny zwłóknienia wątroby (wg Scheuera) wynik nie był istotny statystycznie, RB = 1,10 (95% CI: 0,59; 2,16), należy jednak zaznaczyć, że na podstawie dostępnych danych nie była możliwa ocena w podgrupie ze zwłóknieniem w stopniu 2 lub wyższym, ale tylko w dla chorych z bardziej zaawansowanym zwłóknieniem (≥ 3), a takich chorych było niewiele w analizowanej populacji (7% [24/363] w grupie kontrolnej i 9% [34/368] w grupie z boceprewirem), co mogło wpłynąć na utratę mocy statystycznej.

U chorych z marskością wątroby otrzymujących schemat leczenia w pełni zgodny z zalecanym (PR4/PRB44, populacja rejestracyjna) wyniki oceny SVR nie były znamienne statystycznie (porównanie z kontrolą): RB = 2,00 (95% CI: 0,52; 8,08) w badaniu SPRINT-1 oraz RB = 0,90 (95% CI: 0,44; 2,01) w SPRINT-2. Należy jednak zaznaczyć, że w obu badaniach populacja chorych z marskością wątroby nie była liczna, co mogło wpłynąć na oszacowanie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Dla pozostałych punktów końcowych nie udało się odnaleźć danych dla podgrup odpowiadających populacji refundacyjnej.

Telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia

Do analizy efektywności klinicznej telaprewiru, skojarzonego z peginterferonem alfa i rybawiryną, w porównaniu do terapii standardowej, włączono 4 próby z randomizacją, z czego 3 były wysokiej jakości z podwójnym zaślepieniem: *PROVE1* (McHutchison 2009), *PROVE2* (Hézode 2009), *ADVANCE* (Jacobson 2011), natomiast badanie *Kumada 2011* przeprowadzono bez zaślepienia w populacji japońskiej. Telaprewir stosowano w różnych schematach, *ADVANCE*: T12PR24/48 (telaprewir 12 tygodni, następnie terapia dwulekowa do 24. lub 48. tygodnia w zależności od odpowiedzi [RGT], schemat zarejestrowany), T8Pbo4PR24/48 (telaprewir 8 tygodni, następnie terapia dwulekowa do 24. lub 48. tygodnia w zależności od odpowiedzi); *Kumada 2011*: T12P2bR24 (telaprewir 12 tygodni, terapia dwulekowa do 24 tygodnia); *PROVE1* i *PROVE2*: T12PR12 (terapia trójlekowa przez 12 tygodni), T12PR24 (telaprewir 12 tygodni, terapia dwulekowa do 24. tygodnia); *PROVE1*: T12PR48 (telaprewir 12 tygodni, terapia dwulekowa do 48. tygodnia) oraz *PROVE2*: T12P12 (telaprewir i peginterferon 12 tygodni, bez rybawiryny) i porównywano ze standardową terapią (placebo podawane z peginterferonem α -2a i RBV [*PROVE1*, *PROVE2*, *ADVANCE*], bądź skojarzenie peginterferonu α -2b i rybawiryny [*Kumada 2011*]).

Skuteczność kliniczna

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR, z ang. *sustained virologic response*). Głównym punktem końcowym włączonych badań był odsetek chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną, czyli brak obecności RNA HCV po 24 tygodniach od zakończenia leczenia. W przypadku zastosowania schematu leczenia telaprewirem zależnego od odpowiedzi wirusologicznej (schemat RGT) w grupie T12PR24/48 badania *ADVANCE*, chorzy znamienne, blisko 2-krotnie częściej uzyskiwali SVR niż w przypadku zastosowania standardowej terapii dwulekowej (75% vs 44%): RB = 1,71 (95% CI: 1,50; 1,95), NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,001$. Wyniki pozostałych badań potwierdzały te obserwacje – zarówno w badaniu *PROVE1*, jak również w próbach *PROVE2* i *Kumada 2011* w przypadku grup, gdzie telaprewir podawano w schemacie trójlekowym przez 12 tygodni, a następnie kontynuowano terapię dwulekową do 24. lub 48. tygodnia, chorzy uzyskiwali istotnie częściej SVR w porównaniu do kontroli: 61% oraz 67% vs 41% dla grup T12PR24 oraz T12PR48 vs Pbo12PR48 w badaniu *PROVE1* ($p = 0,02$ oraz $p = 0,002$, odpowiednio), a także 69% vs 46% w badaniu *PROVE2* (T12PR24 vs Pbo12PR48, $p = 0,004$) oraz 73,0% vs 49,2% w badaniu *Kumada 2011* (T12P2bR24 vs P2bR48, $p = 0,002$). Metaanaliza danych z badań *PROVE1* oraz *PROVE2* umocniła te wyniki, wskazując na znamienne wyższe prawdopodobieństwo uzyskania SVR w przypadku telaprewiru podawanego w schemacie T12PR24: RB = 1,48 (95% CI: 1,20; 1,83), NNT = 5 (95% CI: 4; 10), $p < 0,0001$, wnioskowanie to nie uległo zmianie po uwzględnieniu badania *Kumada 2011*, gdzie stosowano w schemacie trójlekowym inny niż w pozostałych badaniach pegylowany interferon (α -2b): RB = 1,48 (95% CI: 1,26; 1,75), NNT = 5 (95%

CI: 4; 8). Natomiast w grupach, gdzie w schematach z telaprewirem skrócono leczenie terapią dwulekową do 12 tygodni, bądź nie zastosowano rybawiryny, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią opartą na telaprewirze, a leczeniem kontrolnym.

Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR, z ang. *rapid virologic response*). Telaprewir w schemacie RGT (badanie *ADVANCE*) znamienne zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania RVR u leczonych nim chorych, w porównaniu do grupy otrzymującej standardową terapię dwulekową (68% vs 9%): RB = 7,20 (95% CI: 5,22; 10,01); NNT = 2 (95% CI: 2; 2). Częstość występowania RVR była znamienne większa w grupie chorych przyjmujących również inne schematy telaprewiru skojarzonego z peginterferonem i rybawiryną w porównaniu do pacjentów, którzy leczeni byli wyłącznie standardową terapią: T12PR24 oraz T12PR48 (81% dla obu tych grup vs 11% w kontroli) w badaniu *PROVE1*, T12PR24 (69% vs 13% w kontroli) w badaniu *PROVE2* oraz schemat T12P2bR24 (84,0% vs 4,8% w kontroli) w badaniu *Kumada 2011* – wyniki te potwierdziły metaanalizy danych: RB = 6,20 (95% CI: 4,02; 9,55); NNT = 2 (95% CI: 2; 2) dla badań *PROVE1* oraz *PROVE2* (grupa T12PR48) oraz RB = 8,18 (95% CI: 5,38; 12,45); NNT = 2 (95% CI: 2; 2) w przypadku uwzględnienia próby *Kumada 2011*.

Poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna (eRVR). W badaniu *ADVANCE* prawdopodobieństwo uzyskania poszerzonej szybkiej odpowiedzi wirusologicznej było około 7-krotnie większe w grupie T12PR24/48, zgodnej z zalecanym schematem leczenia, niż w grupie chorych leczonych tylko peginterferonem i rybawiryną – 58% vs 8%, co było znamienne różnicą: RB = 7,27 (95% CI: 5,11; 10,44); NNT = 2 (95% CI: 2; 3). Skrócenie okresu podawania telaprewiru do 8 tygodni w schemacie T8Pbo4PR24/48 dało podobne wyniki: 57% vs 8%, RB = 7,08 (95% CI: 4,97; 10,17); NNT = 3 (95% CI: 2; 3).

Niewykrywalne stężenie RNA HCV w określonych punktach czasowych. Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz danych z badań *PROVE1* i *PROVE2* można stwierdzić, że po 12 tygodniach leczenia prawdopodobieństwo uzyskania niewykrywalnego RNA HCV było znamienne większe w grupie chorych otrzymujących telaprewir w porównaniu do pacjentów leczonych standardową terapią (RB = [1,61 [95% CI: 1,31; 1,97], NNT = 4 [95% CI: 3; 7]) – po 24 tygodniach leczenia obserwowane różnice utraciły istotność, RB = 1,10 (95% CI: 0,92; 1,31). Z kolei informacje z badania *PROVE1* wskazują, że w 48. tygodniu znamienne większy odsetek chorych uzyskujących niewykrywalne stężenie RNA HCV odnotowano w grupie otrzymującej telaprewir, niż w grupie leczonej terapią nie zawierającą tego leku (65% vs 47%): RB = 1,38 (95% CI: 1,04; 1,87), NNT = 6 (95% CI: 4; 47).

W badaniu *ADVANCE*, po 72. tygodniach leczenia, w grupie o schemacie leczenia zgodnym z zalecanym, T12PR24/48, znamienne większy odsetek chorych uzyskiwał niewykrywalną wiramię niż

w przypadku standardowej terapii dwulekowej: 73% vs 44%, RB = 1,67 (95% CI: 1,46; 1,91); NNT = 4 (95% CI: 3; 5), $p < 0,001$. Podobne wyniki odnotowano w drugiej grupie badania, ze skróconym okresem podawania telaprewiru T8Pbo4PR24/48: 67% vs 44% w kontroli, $p < 0,001$.

Odpowiedź wirusologiczna na koniec terapii (ETR, z ang. *end of treatment response*). Ten punkt końcowy znacznie częściej osiągnęli chorzy otrzymujący telaprewir w schemacie zgodnym z zalecanym, T12PR24/48 (badanie *ADVANCE*), w porównaniu do kontroli: 87% vs 63%, RB = 1,36 (95% CI: 1,25; 1,49), NNT = 5 (95% CI: 4; 6). Obserwacje te potwierdziły również wyniki badania *PROVE2*, gdzie zarówno w grupie T12PR24 (70%), jak i w grupie T12PR12 (80%) znamienne większy odsetek chorych uzyskał ETR w porównaniu do standardowej terapii dwulekowej (55%): odpowiednio RB = 1,28 (95% CI: 1,01; 1,65), NNT = 7 (95% CI: 4; 170); RB = 1,47 (95% CI: 1,18; 1,86), NNT = 4 (95% CI: 3; 9). W grupie tego badania, gdzie nie zastosowano rybawiryny w schemacie z telaprewirem, różnice wobec kontroli nie były znamienne statystycznie.

Przełom wirusologiczny. Dane z badania *PROVE2* wskazują, że częstość występowania przełomu wirusologicznego nie różniła się istotnie między schematem T12PR24 i T12PR12, a terapią standardową, była natomiast znamienne wyższa w grupie chorych leczonych skojarzeniem telaprewiru z peg-IFN bez rybawiryny (T12P12) w odniesieniu do skojarzenia peg-IFN i rybawiryny – odpowiednio RR = 4,05 (95% CI: 0,62; 26,66), RR = 1,00 (95% CI: 0,11; 9,48) i RR = 19,97 (95% CI: 3,56; 116,10), NNH = 5 (95% CI: 3; 8).

Nawrót wirerii. W przypadku grupy zgodnej z zalecanym dawkowaniem telaprewiru, T12PR24/48 (badanie *ADVANCE*) odnotowano, że terapia oparta na telaprewirze charakteryzuje się znamienne mniejszą częstością nawrotów wirerii niż stosowanie standardowej terapii peg-IFN i rybawiryną – 9% vs 28%, RR = 0,31 (95% CI: 0,20; 0,46), NNT = 5 (95% CI: 3, 16). Podobne wyniki odnotowano dla schematu T12PR48 badania *PROVE1*, 6% vs 23% wobec kontroli, RR = 0,26 (95% CI: 0,08; 0,83), NNT = 6 (95% CI: 3, 39). Z kolei metaanaliza danych z badań *PROVE1* oraz *PROVE2* dla porównania T12PR24 vs Pbo12PR48 nie wykazała istotnych różnic w ocenie tego punktu końcowego (RR = 0,33 [95% CI: 0,06; 1,89], $p = 0,2117$) – podobne wyniki odnotowano także w próbie *Kumada 2011*, $p = 0,4272$.

Niepowodzenie wirusologiczne. W badaniu *ADVANCE* częstość występowania niepowodzenia wirusologicznego była istotnie mniejsza w grupie chorych przyjmujących telaprewir w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną w schemacie zgodnym z zalecanym (T12PR24/48) w porównaniu do terapii dwulekowej, 8% vs 32%, RR = 0,25 (95% CI: 0,17; 0,36), NNT = 5 (95% CI: 4; 6). Skrócenie okresu stosowania telaprewiru w schemacie T8Pbo4PR24/48 w porównaniu do pacjentów stosujących terapię

standardową dało podobne wyniki – 13% vs 32%, RR = 0,40 (95% CI: 0,30; 0,54), NNT = 6 (95% CI: 4; 8).

Bezpieczeństwo

Poważne działania niepożądane. Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych uzyskane w wyniku metaanalizy nie różniło się znamienne w grupach chorych stosujących schemat leczenia zawierający telaprewir i pacjentów przyjmujących terapię standardową – RR = 1,43 (95% CI: 0,95; 2,14), $p = 0,0866$.

Działania niepożądane ogółem. Ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych ogółem, uzyskane w wyniku metaanalizy wyniosło 1,01 (95% CI: 1,00; 1,03), $p = 0,0886$, co wskazuje na brak istotnych różnic w ocenie tego punktu końcowego między telaprewirem a kontrolą.

Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych. Ryzyko przedwczesnego zakończenia terapii z powodu działań niepożądanych uzyskane w metaanalizie odnalezionych badań (*ADVANCE*, *PROVE1*, *PROVE2* oraz *Kumada 2011*) było podobne w przypadku schematu opartego na telaprewirze oraz schematu dwulekowego: RR = 1,34 (95% CI: 0,98; 1,82), $p = 0,0653$.

Zgony. Obliczone na podstawie danych z próby *ADVANCE* ryzyka względne pomiędzy grupami z telaprewirem a kontrolą nie wskazują, aby prawdopodobieństwo zgonu zależało od przyjętej terapii (wyniki nie były istotne statystycznie) – dla grupy T12PR24/48 i T8Pbo4PR24/48 w odniesieniu do kontroli RR wyniosły odpowiednio 1,99 (95% CI: 0,26; 15,14) i 0,99 (95% CI: 0,10; 9,48).

Poszczególne działania niepożądane. W wyniku przeprowadzonych metaanaliz bądź obliczeń na podstawie danych z pojedynczych badań wykazano, że działaniami niepożądanymi występującymi istotnie częściej wśród pacjentów przyjmujących telaprewir w porównaniu do terapii standardowej były: świąd (RR = 1,44 [95% CI: 1,25; 1,66]), wysypka (RR = 1,43 [95% CI: 1,25; 1,65]), nudności (RR = 1,45 [95% CI: 1,25; 1,68]), wymioty (RR = 1,63 [95% CI: 1,21; 2,20]), żylaki odbytu (RR = 4,09 [95% CI: 2,28; 7,35]), świąd całego ciała (RR = 16,14 [95% CI: 1,67; 161,10] dla T12PR24, RR = 27,54 [95% CI: 2,92; 269,65] dla T12PR48 i RR = 30,20 [95% CI: 2,92; 315,22] dla T12PR12 w badaniu *PROVE1*), wysypka polekowa (RR = 9,25 [95% CI: 2,63; 34,29]), niedokrwistość (RR = 1,43 [95% CI: 1,08; 1,90]), dyskomfort w okolicy odbytu (RR = 3,52 [95% CI: 1,96; 6,36] dla T12PR24/48 i RR = 2,29 [95% CI: 1,23; 4,28] dla T8Pbo4PR24/48 w badaniu *ADVANCE*), trombocytopenia (RR = 1,76 [95% CI: 1,27; 2,55]) oraz choroby oczu (RR = 1,35 [95% CI: 1,01; 1,79]). Zaobserwowano także, że podawanie chorym telaprewiru w skojarzeniu ze standardową terapią zmniejszało prawdopodobieństwo niektórych działań niepożądanych w porównaniu do kontroli – do działań takich należały: rumień (RR = 0,35 [95% CI:

0,16; 0,75]), neutropenia (RR = 0,74 [95% CI: 0,56; 0,98]), kaszel (RR = 0,76 [95% CI: 0,61; 0,96]), zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (RR = 0,62 [95% CI: 0,43; 0,89] dla T12PR24 i RR = 0,64 [95% CI: 0,44; 0,91 dla T12PR12 w badaniu *PROVE2*]), ból mięśni (RR = 0,68 [95% CI: 0,53; 0,87]), ból pleców (RR = 0,68 [95% CI: 0,49; 0,94]), zaburzenia metaboliczne i żywieniowe (RR = 0,51 [95% CI: 0,25; 0,99]), zakażenia (RR = 0,75 [95% CI: 0,61; 0,93]) i ból (RR = 0,38 [95% CI: 0,16; 0,89]).

W przypadku oceny działań niepożądanych ze względu na stopień ciężkości, istotne statystycznie różnice w częstości występowania działań niepożądanych o przynajmniej 3. stopniu ciężkości stwierdzono w przypadku zaburzeń skórnych (RR = 15,18 [95% CI: 1,55; 152,46] oraz RR = 15,00 [95% CI: 1,54; 150,62], T12PR24 oraz T12PR12 vs standardowa terapia dwulekowa, badanie *PROVE2*), wysypka (RR = 6,07 [95% CI: 2,47; 14,87], wynik metaanalizy) oraz niedokrwistość (RR = 4,51 [95% CI: 2,27; 8,93], wynik metaanalizy).

W pozostałych obserwowanych działaniach niepożądanych nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w ryzyku ich wystąpienia w porównaniu do grupy kontrolnej bez telaprewiru.

Parametry określonych substancji w osoczu lub krwi. Na podstawie informacji z badania *Kumada 2011* można wnioskować, że ryzyko wystąpienia zwiększonego stężenia kwasu moczowego w osoczu, zwiększonego stężenia kwasu moczowego we krwi oraz zwiększonego stężenia kreatyniny w osoczu jest 6,5; 5 i prawie 33 razy większe w grupie pacjentów leczonych schematem T12PR24 niż w grupie chorych przyjmujących standardową terapię – odpowiednio ryzyko względne wyniosło RR = 6,50 (95% CI: 2,93; 15,23), RR = 5,00 (95% CI: 1,38; 19,00) i RR = 32,63 (95% CI: 3,56; 315,21) i są to wartości znamienne statystycznie.

W badaniu *PROVE1* normalną aktywność ALT obserwowano wyjściowo u 25% chorych z grup otrzymujących telaprewir, oraz u 20% chorych w grupie kontrolnej. Na końcu okresu leczenia, 76% chorych z grupy telaprewiru, oraz 75% chorych z grupy kontrolnej uzyskało normalizację aktywności ALT.

Telaprewir w różnych schematach leczenia

Do analizy efektywności klinicznej telaprewiru stosowanego w różnych schematach włączono 2 próby z randomizacją: *ILLUMINATE* (Sherman 2011) i *C208* (Marcellin 2011). W pierwszej z nich oceniano zasadność skrócenia podawania terapii dwulekowej do 24 tygodni (RGT), zamiast kontynuacji do 48. tygodnia, u chorych wykazujących eRVR, analizując grupy T12PR24 i T12PR48. W drugiej porównywano schematy RGT w zależności od rodzaju peginterferonu oraz odstępu między dawkami telaprewiru (2 lub 3 razy dziennie): T_{8h}12P_{2a}R24/48, T_{12h}12P_{2a}R24/48, T_{8h}12P_{2b}R24/48 i T_{12h}12P_{2b}R24/48.

Skuteczność kliniczna

Porównanie dwóch schematów leczenia telaprewirem z różnym czasem zakończenia terapii (T12PR24 vs T12PR48) u chorych z eRVR – ILLUMINATE. Częstość występowania RVR i eRVR była wysoka i wyniosła odpowiednio 72% i 65%. Odsetki chorych uzyskujących SVR były podobne w grupie T12PR24 oraz T12PR48 – odpowiednio 92% oraz 88%. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego nie różniło się między nimi: $RB = 1,05$ (95% CI: 0,98; 1,14). Nie stwierdzono różnic w prawdopodobieństwie uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV zarówno na końcu leczenia, jak również po 72 tygodniach leczenia w grupach otrzymujących schemat leczenia trwający do 24 lub 48 tygodni – odpowiednio $RB = 1,02$ (95% CI: 0,92; 1,07) i $RB = 1,00$ (95% CI: 0,91; 1,09). W całej populacji ocenianych chorych, odsetek pacjentów z niewykrywalnym RNA HCV wyniósł 87% i 70% odpowiednio na końcu leczenia i po 72 tygodniach od jego rozpoczęcia. Częstość występowania nawrotu wirerii nie była znamienne różna między chorymi leczonymi schematem skojarzenia telaprewiru z peginterferonem i rybawiryną do 24 tygodni lub do 48 tygodni – $RR = 2,18$ (95% CI: 0,73; 6,57). W całej analizowanej grupie chorych odsetek pacjentów z nawrotem choroby wyniósł 8%. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (T12PR24 vs T12PR48) w ocenie niepowodzeń wirusologicznych – $RR = 0,59$ (95% CI: 0,16; 2,19), $p = 0,22$. Odsetek chorych z tym punktem końcowym w całej ocenianej populacji wyniósł 8%.

Porównanie dwóch schematów leczenia telaprewirem z różnym odstępem między dawkami oraz różnym rodzajem użytego peginterferonu – C208. Nie wykazano, by rodzaj zastosowanego peginterferonu wpływał na prawdopodobieństwo uzyskania SVR: obliczona korzyść względna dla tego porównania wyniosła 1,05 (95% CI: 0,85; 1,31) dla schematu dawkowania co 8 godzin, oraz 1,01 (95% CI: 0,80; 1,26) dla schematu dawkowania co 12 godzin i wyniki te nie były znamienne statystycznie. Podobnie, nie wykazano znamienych statystycznie różnic w przypadku różnej częstości podawania telaprewiru – $RB = 1,03$ (95% CI: 0,84; 1,28) w grupie otrzymującej peginterferon α -2a, oraz $RB = 0,99$ (95% CI: 0,79; 1,24) u chorych z interferonem α -2b. Również połączone wyniki dla obu grup wyróżnionych z uwagi na częstość podawania telaprewiru wskazują, że prawdopodobieństwo uzyskania SVR w przypadku zastosowania peginterferonu α -2a lub α -2b było podobne: $RB = 1,03$ (95% CI: 0,89; 1,19). Ogólnie SVR uzyskało 95,3% chorych. Dowiedziono, że zarówno w grupach chorych otrzymujących terapię z pegylovanym interferonem α -2a lub pegylovanym interferonem α -2b, jak i w grupach, gdzie telaprewir podawano trzy razy dziennie lub dwa razy dziennie prawdopodobieństwo osiągnięcia RVR jest podobne – odpowiednio dla schematu dawkowania co 8 godzin $RB = 1,16$ (95% CI: 0,89; 1,53) i co 12 godzin $RB = 1,24$ (95% CI: 0,95; 1,66), a dla schematu z peginterferonem α -2a $RB = 0,97$ (95% CI: 0,77; 1,22) i z peginterferonem α -2b $RB = 1,04$ (95% CI: 0,76; 1,42). Obliczenia na

podstawie łącznych wyników dla obu grup wyróżnionych z uwagi na częstość podawania telaprewiru dowodzą braku wpływu rodzaju peginterferonu na wynik leczenia, choć obserwowany rezultat zbliżał się do granicy istotności statystycznej: $RB = 1,20$ (95% CI: 0,998; 1,454). W obu analizowanych porównaniach (peginterferon α -2a vs α -2b i telaprewir podawany co 8 godzin vs co 12 godzin) nie stwierdzono znamienych różnic w prawdopodobieństwie uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV w poszczególnych punktach czasowych analizowanych w badaniu (w 12., 20., 24. tygodniu leczenia i na końcu terapii). Podobne wnioski otrzymano dla danych łącznych z grup różnego dawkowania telaprewiru – nie stwierdzono by rodzaj zastosowanego peginterferonu wpływał na prawdopodobieństwo uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV w kolejnych tygodniach badania. Na podstawie danych z badania C208 wykazano, że ryzyko wystąpienia przełomu wirusologicznego było podobne w przypadku obu peginterferonów: w grupie dawkowania co 8 godzin $RR = 0,18$ (95% CI: 0,03; 1,04) i co 12 godzin $RR = 0,73$ (95% CI: 0,19; 2,76). Podobnie, nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy grupami gdzie telaprewir stosowano z różną częstością (co 8 lub 12 godzin) – odpowiednio dla schematu z peginterferonem α -2a $RR = 0,33$ (95% CI: 0,05; 2,22) i z peginterferonem α -2b $RR = 1,39$ (95% CI: 0,45; 4,34). Podobne wyniki uzyskano łącząc dane z obu grup otrzymujących telaprewir co 8 lub 12 godzin – $RR = 0,41$ (95% CI: 0,14; 1,16).

Zarówno porównanie grup z różną częstością podawania telaprewiru, jak również grup, w których zastosowano różne rodzaje peginterferonu, nie dało znamienych rezultatów, co świadczy o podobnym ryzyku wystąpienia nawrotu wiremii w przypadku zastosowania wspomnianych schematów leczenia: dla grup z peginterferonem α -2a lub α -2b odpowiednio $RR = 1,00$ (95% CI: 0,24; 4,12) i $RR = 1,84$ (95% CI: 0,25; 13,72), a dla schematów z telaprewirem podawanym co 8 lub 12 godzin odpowiednio $RR = 1,50$ (95% CI: 0,32; 7,22) i $RR = 2,76$ (95% CI: 0,42; 18,82). Również w przypadku, gdy połączono dane dla grup z różną częstością stosowania telaprewiru w celu oceny różnic pomiędzy schematami leczenia zawierającymi peginterferon α -2a oraz α -2b, nie stwierdzono by rodzaj zastosowanego peginterferonu wpływał na ryzyko wystąpienia nawrotu wiremii: $RR = 1,92$ (95% CI: 0,55; 6,82).

Bezpieczeństwo

Porównanie dwóch schematów leczenia telaprewirem z różnym czasem zakończenia terapii (T12PR24 vs T12PR48) u chorych z eRVR – ILLUMINATE. Ogółem, najczęściej obserwowanymi w badaniu działaniami niepożądanymi były zmęczenie (68%), świąd (51%), nudności (47%), niedokrwistość (39%), ból głowy (38%), wysypka (37%), bezsenność (32%), biegunka (28%) oraz choroby grypopodobne (26%). W większości działania niepożądane występowały z podobną częstością w grupie T12PR24 oraz T12PR48. Znamienne statystycznie różnice odnotowano jedynie w częstości występo-

wania poważnych działań niepożądanych ogółem, oraz częstości występowania zaburzeń psychicznych – w obu przypadkach różnice te świadczyły o lepszym profilu bezpieczeństwa w grupie T12PR24: odpowiednio RR = 0,25 (95% CI: 0,09; 0,68), NNT = 14 (95% CI: 8; 41) i RR = 0,76 (95% CI: 0,61; 0,94), NNT = 7 (95% CI: 5; 30). Istotne różnice między schematami zaobserwowano także w przypadku zakończenia leczenia zarówno bez względu na przyczynę (RR = 0,024 [95% CI: 0,004; 0,135], NNT = 4 [95% CI: 4; 6]), jak również z powodu wystąpienia działań niepożądanych (RR = 0,05 [95% CI: 0,01; 0,28], NNT = 9 [95% CI: 6; 14]), oraz z innych powodów (RR = 0,032 [95% CI: 0,003; 0,307], NNT = 11 [95% CI: 7; 17]) – ryzyko wystąpienia powyższych punktów końcowych było znamienne niższe w grupie T12PR24 w porównaniu ze schematem T12PR48. W publikacji podano także, że jeden chory przydzielony do grupy T12PR24 zmarł w 227 dniu po otrzymaniu ostatniej dawki leczenia z powodu upadku prowadzącego do urazu głowy – zdarzenie to nie zostało uznane za związane z telaprewirem.

Porównanie dwóch schematów leczenia telaprewirem z różnym odstępem między dawkami oraz różnym rodzajem użytego peginterferonu – C208. W większości analiz wykonanych na podstawie danych z badania C208, częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych była podobna zarówno w przypadku grup, gdzie porównywano różną częstość podawania telaprewiru (co 8 lub 12 godzin), jak również w przypadku grup gdzie porównano dwa rodzaje peg-interferonów (α -2a oraz α -2b). W przypadku porównania grup z różną częstością podawania telaprewiru (8h vs 12h) w obrębie schematu leczenia uwzględniającego peg-interferon α -2a zaobserwowano istotne różnice w ryzyku występowania zakażeń, które było około 3-krotnie większe dla schematu z telaprewirem podawanym co 8 godzin, RR = 3,20 (95% CI: 1,37; 7,84), NNT = 4 (95% CI: 3; 12). Z kolei w to samo porównanie (telaprewir co 8h vs 12h) w obrębie schematu zawierającego peginterferon α -2b wykazało, że częstość występowania nudności, wymiotów, zaburzeń metabolicznych ogólnie oraz zmniejszonego apetytu jest znamienne niższa w grupie chorych otrzymujących telaprewir co 8 godzin – odpowiednio RR = 3,20 (95% CI: 1,37; 7,84), NNT = 4 (95% CI: 3; 12); RR = 3,20 (95% CI: 1,37; 7,84), NNT = 4 (95% CI: 3; 12); RR = 3,20 (95% CI: 1,37; 7,84), NNT = 4 (95% CI: 3; 12) i RR = 3,20 (95% CI: 1,37; 7,84), NNT = 4 (95% CI: 3; 12). Kolejne istotne rezultaty dało porównanie peginterferonu α -2a oraz α -2b w ramach schematu leczenia, gdzie telaprewir podawano co 12 godzin. W tym układzie zarówno ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych, jak również zaburzeń układu nerwowego było znamienne niższe w przypadku zastosowania peginterferonu α -2a: odpowiednio RR = 0,46 (95% CI: 0,25; 0,83), NNT = 4 (95% CI: 3; 14) oraz RR = 0,61 (95% CI: 0,40; 0,88), NNT = 4 (95% CI: 3; 14). Ryzyko wystąpienia zaburzeń układu nerwowego było również istotnie mniejsze w grupie otrzymującej peginterferon α -2a w przypadku oceny obu rodzajów peginterferonów wykonanej w połączonej populacji chorych z różną częstością podawania telaprewiru: RR = 0,69 (95% CI: 0,52; 0,90), NNT = 5 (95% CI: 3; 16). Analiza ta wykazała także znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia zaburzeń ogólnoustrojowych

oraz reakcji w miejscu podania leku w grupie otrzymującej peginterferon α -2a: RR = 0,892 (95% CI: 0,784; 0,996); NNT = 10 (95% CI: 5; 299). Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych odnotowano u 8,1% chorych (13/161), głównie z powodu wysypki (4,3%, 7/161 chorych) lub niedokrwistości (2,5%, 4/161 chorych). Zmiany parametrów laboratoryjnych były zgodne z tymi wcześniej zgłaszanymi dla terapii peginterferonem i rybawiryną. Obserwowano średnie zmniejszenie stężenia hemoglobiny we wszystkich grupach do 8. tygodnia leczenia, po którym następowało jego niewielkie zwiększenie po 12. tygodniu. Ciężka niedokrwistość (stopień 3.) wystąpiła u 19 (11,8%) chorych, natomiast erytropoetynę przepisano 40 chorym (25%).

Telaprewir – badania bez randomizacji

Ocenę bezpieczeństwa stosowania telaprewiru w skojarzeniu z peginterferonem α -2a i rybawiryną przedstawiono także w badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej *Lawitz 2008*. Ponadto analizowano także działanie przeciwwirusowe telaprewiru oraz zmiany sekwencji HCV NS3.

Skuteczność kliniczna

W badaniu *Lawitz 2008* zaobserwowano, że w okresie 28 dni leczenia telaprewirem w skojarzeniu z peginterferonem i rybawiryną, redukcję stężenia RNA HCV o co najmniej 4 \log_{10} (10000-krotnie) wykazali wszyscy chorzy (N = 12), a o co najmniej 5 \log_{10} – 10 pacjentów (83%). W czasie podawania terapii trójlekowej, u żadnego z chorych nie stwierdzono przełomu wirusologicznego. Zanik wiremii w okresie 8 dni odnotowano u 2 pacjentów, natomiast RVR stwierdzono u wszystkich chorych. Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) wystąpiła u 8 chorych (67%; włączając pacjenta, który ukończył leczenie po 22 tygodniach z powodu objawów zmęczenia). W przypadku dwóch chorych podczas kontynuacji terapii dwulekowej wystąpił przełom wirusologiczny.

Bezpieczeństwo

U wszystkich chorych wystąpiły działania niepożądane. Większość odnotowanych działań niepożądanych miało łagodny przebieg. U sześciu chorych odnotowano umiarkowane działania niepożądane (choroba grypopodobna, zmęczenie, swędząca wysypka, zaparcia, ból brzucha, ostre zapalenie ucha środkowego, alergia sezonowa). Nie stwierdzono żadnych poważnych działań niepożądanych lub przypadków wcześniejszego zakończenia leczenia (jeden chory z powodu zmęczenia przerwał dodatkowe leczenie w 22. tygodniu). Najczęściej obserwowano choroby grypopodobne, zmęczenie, ból głowy, nudności, niedokrwistość, depresję i świąd. Odnotowano jedno działanie niepożądane ocenione jako ciężkie – ból głowy.

Telaprewir – populacja mieszana

Odnaleziono dwa badania bez randomizacji i grupy kontrolnej oceniające efektywność telaprewiru w populacji mieszanej, czyli wśród chorych z WZW C genotyp 1 wcześniej nieleczonych oraz po niepowodzeniu poprzedniej terapii (podgrupa z nawrotem wirerii i podgrupa bez odpowiedzi) – *Chayama 2011* i *Suzuki 2011*.

Skuteczność kliniczna

W obydwu badaniach obserwacyjnych włączonych do dodatkowej oceny skuteczności telaprewiru odsetek chorych uzyskujących SVR był podobny i wyniósł odpowiednio 73% oraz 71%. Analiza w podgrupach przeprowadzona przez autorów publikacji *Chayama 2011* wskazuje, że najwyższą skuteczność osiągnięto w populacji pacjentów z nawrotem wirerii po wcześniejszej terapii (93%), natomiast w podgrupie chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie SVR uzyskano u 32% leczonych. Przełom wirusologiczny autorzy badania *Chayama 2011* stwierdzili u 3 chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (12,0%) oraz u jednego z nawrotem wirerii (2,3%). Nawrót wirerii w badaniu *Chayama 2011* odnotowano u 4,5% chorych po wcześniejszym nawrocie wirerii oraz 48% pacjentów bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (*Chayama 2011*). Jedynymi pacjentami bez odpowiedzi na terapię trójlekową w badaniu *Chayama 2011* byli chorzy z podgrupy bez odpowiedzi również na wcześniejsze leczenie (8% chorych).

Bezpieczeństwo

Wyniki badań *Suzuki 2011* oraz *Chayama 2011* wskazują, że u wszystkich chorych otrzymujących terapię telaprewirem z interferonem oraz rybawiryną występuje obniżenie stężenia hemoglobiny. Autorzy próby *Suzuki 2011* zaobserwowali spadek stężenia hemoglobiny poniżej poziomu 11 g/dl u 27 (44%), natomiast poniżej 8,5 g/dl u 13 (21%) chorych. Podawanie telaprewiru przerwano u 15 (25%) spośród 61 pacjentów.

Boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia

Analizę efektywności klinicznej boceprewiru skojarzonego z pegylowanym interferonem α -2b i rybawiryną, w porównaniu do terapii standardowej, przeprowadzono w oparciu o dwa odnalezione badania kliniczne z randomizacją: *SPRINT-1* (publikacja *Kwo 2010*) i *SPRINT-2* (publikacja *Poordad 2011*), w drugim przypadku zastosowano podwójne zaślepienie i badanie charakteryzowało się wysoką jakością. W obydwu badaniach porównywano różne schematy leczenia boceprewirem w skojarzeniu z peginterferonem α -2b i rybawiryną z leczeniem standardowym. W żadnym z badań nie stosowano schematu leczenia całkowicie odpowiadającego zaleceniom z ChPL. Jednak w badaniu *SPRINT-2*

obecna była grupa, w której chorzy otrzymywali terapię RGT (4-tygodniowa dwulekowa faza wstępna, następnie wprowadzenie boceprewiru i stosowanie terapii trójlekowej do 24. tygodnia, po czym w zależności od oceny obecności wirerii w tygodniach 8-24. zakończenie terapii bądź kontynuowanie peg-IFN i RBV do 48. tygodnia) – grupa ta była najbardziej zbliżona do zalecanego schematu. W obydwu badaniach obecne były grupy, w których stosowano terapię boceprewirem, peginterferonem α -2b i rybawiryną w schemacie PR4/PRB44, oraz grupy kontrolne, w których przez podawano 48 tygodni standardową terapię (PR48). Dodatkowo w próbie klinicznej *SPRINT-1* oceniano krótki i długi czas stosowania trójlekowej terapii, jak również wpływ 4-tygodniowej fazy wstępnej (z ang. *lead-in period*), podczas której chorzy otrzymywali wyłącznie standardową terapię. Badanie *SPRINT-1* składało się z dwóch niezależnych etapów (oddzielna randomizacja), drugi etap miał na celu sprawdzenie możliwości stosowania zmniejszonej dawki rybawiryny, ponieważ przyjmowanie tego leku zwiększa częstość działań niepożądanych, zwłaszcza niedokrwistości.

Skuteczność kliniczna

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR). We włączonych badaniach odsetek chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną stanowił główny punkt końcowy. W obydwu badaniach częstość SVR była znamienne większa we wszystkich grupach stosujących boceprewir, niż w grupie kontrolnej (bez tego leku). W przypadku zastosowania schematu leczenia boceprewirem zależnego od odpowiedzi wirusologicznej (schemat RGT) w grupie PR4/PRB24 badania *SPRINT-2*, chorzy istotnie częściej uzyskiwali SVR niż w przypadku zastosowania standardowej terapii dwulekowej (63% vs 38%): RB = 1,68 (95% CI: 1,44; 1,96), $p < 0,001$, NNT = 4 (95% CI: 4; 6). Wynik ten był zgodny z wynikami przeprowadzonych metaanalizach. W głównej metaanalizie oszacowana korzyść względna wyniosła 1,81 (95% CI: 1,58; 2,06) w grupie leczonej schematem PR4/PRB44 w porównaniu do kontroli bez boceprewiru, wynik był istotny statystycznie ($p < 0,0001$), a wskaźnik NNT wyniósł 4 (95% CI: 3; 5).

W badaniu *SPRINT-1* częstość SVR w grupach o 28-tygodniowym okresie leczenia wynosiła 56% i 54%, a w grupach 48-tygodniowych 75% i 67%, podczas gdy w grupie kontrolnej 38%. W przypadku oceny skuteczności trójlekowej terapii z małą dawką rybawiryny (*SPRINT-1*), nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w porównaniu z grupą stosującą dawkę standardową w częstości uzyskiwania SVR.

Nie wykazano istotnych różnic w odsetku chorych z niewykrywalnym stężeniem wirusa w 4. tygodniu terapii pomiędzy grupami z okresem wprowadzającym (w grupach tych boceprewir włączano dopiero po 4 tygodniach leczenia standardową terapią) a kontrolą bez boceprewiru.

Wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR, z ang. *early virologic response*). Dane dotyczące tego punktu końcowego pochodzą z badania *SPRINT-1*, w którym po 8 tygodniach leczenia u istotnie więk-

szego niż w grupie kontrolnej (PR48) odsetka chorych otrzymujących oprócz standardowej terapii boceprewir (bez względu na schemat podawania) nie stwierdzono wykrywalnego stężenia RNA HCV. W każdej z grup z boceprewirem pierwszej części badania prawdopodobieństwo uzyskania EVR było około 3-krotnie większe niż w grupie kontrolnej (RB w zakresie od 2,85 do 3,14), a wskaźnik NNT w każdym przypadku wyniósł 3 (95% CI: 2; 4). W przypadku porównania grupy z mniejszą dawką rybawiryny wykazano znamienne większe prawdopodobieństwo uzyskania EVR u chorych leczonych standardową dawką RBV.

Ocena obecności RNA HCV w określonym czasie. W badaniu *SPRINT-1* oceniano obecność stężenia RNA wirusa w 12, 24. i 48. tygodniu leczenia. W przypadku oceny w 12. i 24. tygodniu leczenia w każdej z grup z boceprewirem (zarówno w tych stosujących 4-tygodniową dwulekową fazę wstępną, jak również z boceprewirem podawanym od samego początku) wykazano istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania niewykrywalnego RNA HCV w danym punkcie czasowym w porównaniu do grupy kontrolnej. Oszacowana dla 12. tygodnia korzyść względna wynosiła ponad 2 (2,05 do 2,28) dla każdego porównania, natomiast dla 24. tygodnia RB wynosiło od 1,28 do 1,53 – wszystkie wyniki były istotne statystycznie. Natomiast dla oceny wykonanej w 48. tygodniu (grupa PR4/PRB44 i PRB48 vs PR48) prawdopodobieństwo uzyskania niewykrywalnego stężenia wirusa było większe w grupach z boceprewirem, jednak istotny statystycznie wynik uzyskano tylko dla porównania grupy z dwulekową fazą wstępną, RB = 1,54 (95% CI: 1,21; 1,97), NNT = 5 (95% CI: 3; 9).

Porównanie wykonane pomiędzy grupami ze zmniejszoną vs standardową dawką rybawiryny nie wykazało istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie uzyskania niewykrywalnego RNA HCV dla żadnego punktu czasowego.

Odpowiedź wirusologiczna na koniec leczenia (ETR). W obydwu badaniach istotnie więcej pacjentów z grup, w których oprócz standardowej terapii podawano boceprewir, uzyskało ETR, niż w grupach leczonych wyłącznie standardową terapią. Prawdopodobieństwo obniżenia stężenia RNA HCV poniżej granicy wykrywalności było w tych grupach około 50% większe niż w kontroli. W grupie stosującej schemat leczenia RGT, w porównaniu do kontroli (badanie *SPRINT-2*) prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wirusologicznej na końcu leczenia było o 35% większe, RB = 1,35 (95% CI: 1,20; 1,52), $p < 0,01$, NNT = 6 (95% CI: 4; 9). Wyniki przeprowadzonych metaanaliz potwierdziły to wnioskowanie. Oszacowana w głównej metaanalizie korzyść względna uzyskania niewykrywalnego stężenia RNA HCV na końcu leczenia wyniosła 1,46 (95% CI: 1,32, 1,62), $p < 0,0001$, NNT = 5 (95% CI: 4; 6).

W przypadku porównania częstości uzyskiwania ETR pomiędzy stosowaniem terapii trójlekowej a takim samym leczeniem, ale ze zmniejszoną dawką rybawiryny (badanie *SPRINT-1*) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Przełom wirusologiczny. W badaniu *SPRINT-1* wśród chorych z grupy kontrolnej (nie leczonej boceprewirem) nie odnotowano przypadków przełomu wirusologicznego. W grupach z boceprewirem stosujących fazę wstępną leczenia odsetek chorych z przełomem wynosił 4-5%, a w grupach stosujących boceprewir od samego początku 7-12%. Oszacowane ryzyko wystąpienia przełomu wirusologicznego było większe w grupach z boceprewirem w porównaniu do kontroli bez tego leku, istotne statystycznie wyniki uzyskano dla porównania grup PR4/PRB44, PRB24 i PRB48, odpowiednio RR = 11,11 (95% CI: 1,11; 113,73), NNH = 21 (95% CI: 9; 48); RR = 14,58 (95% CI: 1,48; 146,60), $p < 0,01$, NNH = 16 (95% CI: 8; 28); RR = 25,24 (95% CI: 2,63; 248,54), $p < 0,01$, NNH = 9 (95% CI: 6; 15). Porównanie pomiędzy grupami ze standardową oraz zmniejszoną dawką rybawiryny nie wskazywało na obecność istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia tego punktu końcowego.

W próbie klinicznej *SPRINT-2* podano jedynie informację, że przełom wystąpił u 1-2% pacjentów rasy innej niż czarna w każdej z grup, zarówno kontroli oraz leczonych boceprewirem.

Nawrót wiremii. Ten punkt końcowy oceniano w obydwu badaniach. W próbie *SPRINT-2* zarówno w obydwu grupach z boceprewirem ryzyko wystąpienia wiremii było statystycznie istotnie mniejsze niż w grupie kontrolnej. Oszacowane ryzyko względne dla porównania grupy RGT z grupą kontrolną wyniosło 0,42 (95% CI: 0,26; 0,67), $p < 0,001$, a wskaźnik NNT = 8 (95% CI: 5; 17). W przypadku badania *SPRINT-1* w grupach z boceprewirem z terapią trwającą 48 tygodni (PR4/PRB44 i PRB48) ryzyko wystąpienia nawrotu wiremii było istotnie mniejsze niż w grupie kontrolnej (PR48), odpowiednio RR = 0,12 (95% CI: 0,03; 0,47), $p = 0,0002$, NNT = 5 (95% CI: 3; 11) i RR = 0,29 (95% CI: 0,11; 0,75), $p = 0,0079$, NNT = 6 (95% CI: 4; 23). Porównanie grup z 24-tygodniowym okresem leczenia (PR4/PRB24, PRB28) z kontrolą, a także porównanie grup z małą oraz standardową dawką rybawiryny nie wykazało znamienych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia tego punktu końcowego.

Oszacowane w wyniku głównej metaanalizy ryzyko względne wystąpienia nawrotu wiremii było istotnie mniejsze ($p < 0,0001$) u chorych leczonych 48 tygodni trójlekową terapią (PR4/PRB44) w porównaniu do grup otrzymujących przez ten czas wyłącznie standardową terapię, RR = 0,34 (95% CI: 0,22; 0,54), NNT = 7 (95% CI: 5; 12).

Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa w obu próbach klinicznych przeprowadzono w obrębie populacji składającej się z chorych poddanych procesowi randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leków stosowanych w badaniu.

Zgony. Dane dotyczące zgonów przedstawili tylko autorzy badania *SPRINT-2*. W próbie tej odnotowano ogółem 6 zgonów, spośród nich tylko 2 uznane zostały za związane ze stosowanym leczeniem (dwa samobójstwa, po jednym w grupie PR4/PRB24 i grupie kontrolnej). Nie wykazano istotnych różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia zgonu między grupami z boceprewirem a grupą kontrolną.

Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych. W wyniku przeprowadzonej metaanalizy nie wykazano istotnych różnic ryzyka zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych u chorych leczonych boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią w porównaniu z grupą kontrolną, RR = 1,06 (95% CI: 0,77; 1,44), p = 0,7358. Również prawdopodobieństwo zakończenia leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych było zbliżone we wszystkich analizowanych grupach.

Działania niepożądane zagrażające życiu. Działania niepożądane zagrażające życiu w badaniu *SPRINT-2* stwierdzano u 1% pacjentów w każdej z grup. Chorzy z grup PR4/PRB24 i PR4/PRB44 mieli podobne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zagrażających życiu, jak chorzy otrzymujący z grupy kontrolnej (wyniki nieistotne statystycznie).

Działania niepożądane ogółem. W badaniu *SPRINT-2* działania niepożądane odnotowano u prawie wszystkich chorych bez względu na stosowany schemat terapii (98-99%). Oszacowane ryzyko względne nie różniło się statystycznie znamienne pomiędzy grupami z boceprewirem, a kontrolą bez tego leku.

Poważne działania niepożądane. Odsetek chorych z poważnymi działaniami niepożądanymi był porównywalny we wszystkich grupach badania *SPRINT-2* i wynosił 9-12%. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia SAEs w grupach leczonych boceprewirem i terapią standardową w porównaniu do kontroli.

Niedokrwistość. Wynik wykonanej metaanalizy danych z badań *SPRINT-1* i *SPRINT-2* wskazuje, że stosowanie standardowego leczenia przez 4 tygodnie a następnie wprowadzenie inhibitora proteazy i kontynuowanie trójlekowej terapii przez kolejne 44 tygodnie (grupa PR4/PRB44) w porównaniu do standardowej terapii podawanej w tym samym czasie, zwiększa ryzyko wystąpienia niedokrwistości

(w próbie *SPRINT-1* zdefiniowanej jako stężenie hemoglobiny < 10 g/dl) o ponad 50%, RR = 1,66 (95% CI: 1,41; 1,96), $p < 0,0001$, NNH = 5 (95% CI: 4; 8). Ponadto wiadomo, że niedokrwistość była jednym z najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w próbie *SPRINT-1*. Również ryzyko zmniejszenia stężenia hemoglobiny w zakresie od 8,5 do < 10 g/dl, jak również ogółem $< 8,5$ g/dl okazało się statystycznie większe u chorych leczonych boceprewirem i standardową terapią wobec wyłącznie standardowej terapii (badanie *SPRINT-1*). Natomiast w próbie *SPRINT-2* wyniki oceny ryzyka wystąpienia zmniejszenia wartości opisywanego parametru hematologicznego 3. i 4. stopnia nasilenia (stężenie Hb odpowiednio od $\geq 6,5$ do $< 8,0$ g/dl lub $< 6,5$ g/dl) nie były znamienne statystycznie, $p \geq 0,23$.

Odsetek chorych, u których konieczne było zastosowanie erytropoetyny w celu kontroli niedokrwistości nie różnił się statystycznie znamienne pomiędzy grupami chorych otrzymujących trójlekową terapię zgodną ze schematem PR4/PRB44 w porównaniu do chorych leczonych standardową terapią, $p = 0,6989$. W badaniu *SPRINT-2* odsetek chorych, u których przetoczono krew w celu kontroli niedokrwistości był znamienne (o 4,5- do 5,5-krotnie) większy w terapii boceprewirem niż w grupie kontrolnej ze standardową terapią, RR = 4,46 (95% CI: 1,10; 18,24), NNH = 53 (95% CI: 25; 604) i RR = 5,43 (95% CI: 1,36; 21,73), NNH = 42 (95% CI: 21; 162) odpowiednio dla porównania PR4/PRB24 lub PR4/PRB44 vs PR4/PboPR44. Należy podkreślić, że autorzy tego badania wykazali istotne różnice tylko dla drugiego z wymienionych porównań, $p = 0,02$. Natomiast w próbie *SPRINT-1* częstość zabiegów przetoczenia krwi była niewielka i nie różniła się istotnie w porównaniach wszystkich grup. Wiadomo jedynie, że powyższą procedurę przeprowadzono u jednego chorego w grupie z boceprewirem (PR4/PRB24) i u jednego w grupie ze zmniejszoną dawką rybawiryny liPRB48, stanowiącą kontrolę w drugiej części tego badania.

Neutropenia. Metaanaliza danych z badań *SPRINT-1* i *SPRINT-2* nie wykazała istotnych różnic w ryzyku wystąpienia neutropenii u chorych leczonych boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej stosującej wyłącznie standardową terapię. Natomiast ryzyko odnotowania neutropenii 3. lub 4. stopnia nasilenia, rozumianej odpowiednio jako całkowita liczba neutrofilów zawierająca się w zakresie od $500/\text{mm}^3$ lub $< 500/\mu\text{l}$, w grupach leczonych boceprewirem w skojarzeniu ze standardową terapią (według schematu PR4/PRB44) jest statystycznie istotnie większe w porównaniu do kontroli bez tego leku, odpowiednio RR = 1,72 (95% CI: 1,30; 2,26), $p = 0,0001$, NNH = 10 (95% CI: 7; 20) i RR = 2,31 (95% CI: 1,37; 3,89), $p = 0,0017$, NNH = 19 (95% CI: 12; 47).

Trombocytopenia. Chorzy otrzymujący leczenie boceprewirem według schematu PR4/PRB44 są 3-krotnie bardziej narażeni na wystąpienie trombocytopenii 3. stopnia (liczba płytek krwi $\geq 25 \times 10^3$, ale

$< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$) niż pacjenci otrzymujący peg-IFN α -2b i rybawirynę w ramach terapii standardowej, RR = 2,98 (95% CI: 1,15; 7,76), różnice są znamienne statystycznie, $p = 0,025$, wskaźnik NNH = 43 (95% CI: 24; 250). Natomiast wyniki metaanalizy ryzyka zmniejszenia liczby płytek krwi 4. stopnia zaawansowania ($< 25 \times 10^3/\mu\text{l}$) nie uzyskały progu istotności statystycznej.

Częste działania niepożądane. Autorzy obu badań włączonych do oceny bezpieczeństwa boceprewiru podali, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zmęczenie, ból głowy oraz nudności. Dla żadnego z tych AEs w przeprowadzonych metaanalizach nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania dla porównania grup z boceprewirem wobec kontroli bez tego leku. Natomiast ryzyko wystąpienia zaburzeń smaku u chorych leczonych boceprewirem w grupie PR4/PRB44 jest znamienne większe niż u pacjentów otrzymujących wyłącznie standardową terapię, RR = 2,51 (95% CI: 1,98; 3,18), $p < 0,0001$, NNH = 5 (95% CI: 4; 6). Także prawdopodobieństwo wystąpienia biegunki, oszacowane w wyniku metaanalizy badań *SPRINT-1* i *SPRINT-2* dla powyższego porównania okazało się istotne statystycznie, $p = 0,0454$, RR = 1,259 (95% CI: 1,005; 1,579), wskaźnik NNH = 18 (95% CI: 9; 500). Ponadto w badaniu *SPRINT-2* odsetek chorych z dusznościami w grupie PR4/PRB44 był znamienne większy niż w grupie ze standardową terapią (PR4/PboPR44), RR = 1,41 (95% CI: 1,05; 1,91), $p = 0,03$, NNH = 15 (95% CI: 9; 107). Z kolei terapia boceprewirem, peg-IFN α -2b i RBV (PR4/PRB24 terapia w schemacie RGT) w porównaniu ze standardowym leczeniem wiązała się z mniejszym o około 30% narażeniem na wystąpienie kaszlu, RR = 0,73 (95% CI: 0,53; 0,99), ale wynik znajdował się na granicy istotności statystycznej, $p = 0,05$, wskaźnik NNT = 18 (95% CI: 9; 718).

Dla pozostałych działań niepożądanych opisanych przez autorów obydwu badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania pomiędzy grupami z boceprewirem w porównaniu do kontroli.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 257. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: telaprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych [†]		wielkość efektu		jakość	waga
						T12PR24/48 N	Pbo12PR48 N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) – badanie ADVANCE											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	271/363 (75%) [†]	158/361 (44%) [†]	RB = 1,71 (1,50; 1,95); p < 0,001	NNT = 4 (3; 5)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR) – badanie ADVANCE											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	246/363 (68%) [†]	34/361 (9%) [†]	RB = 7,20 (5,22; 10,01); IS	NNT = 2 (2; 2)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna (eRVR) – badanie ADVANCE											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	212/363 (58%) [†]	29/361 (8%) [†]	RB = 7,27 (5,11; 10,44); IS	NNT = 2 (2; 3)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Niewykrywalne stężenie RNA HCV na końcu leczenia – badanie ADVANCE											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	314/363 (87%) [†]	229/361 (63%) [†]	RB = 1,36 (1,25; 1,49); IS	NNT = 5 (4; 6)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Niewykrywalne stężenie RNA HCV po 72 tygodniach od rozpoczęcia leczenia – badanie ADVANCE											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	265/363 (73%) [†]	158/361 (44%) [†]	RB = 1,67 (1,46; 1,91); IS	NNT = 4 (3; 5)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych [†]		wielkość efektu		jakość	waga
						T12PR24/48 N	Pbo12PR48 N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Odsetek chorych z nawrotem wiremii – badanie ADVANCE											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	27/314 (9%) [†]	64/229 (28%) [†]	RR = 0,31 (0,20; 0,46); IS	NNT = 6 (4; 8)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Odsetek chorych z nawrotem w podgrupie pacjentów, którzy ukończyli leczenie w całości – badanie ADVANCE											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	17/264 (6%) [†]	51/189 (27%) [†]	RR = 0,24 (0,14; 0,40); IS	NNT = 5 (4; 8)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie – badanie ADVANCE											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	29/363 (8%) [†]	116/361 (32%) [†]	RR = 0,25 (0,17; 0,36); IS	NNT = 5 (4; 6)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Poważne działania niepożądane – badania ADVANCE, Kumada 2011, PROVE1											
3	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	66/664 (9,9%) [†]	34/499 (6,8%) [†]	RR = 1,43 (0,95; 2,14); p = 0,0866	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Jakiegolwiek działania niepożądane – badania ADVANCE, PROVE2											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	601/604 (99,5%) [†]	435/443 (98,2%) [†]	RR = 1,01 (1,00; 1,03); p = 0,0754	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych [†]		wielkość efektu		jakość	waga
						T12PR24/48 N	Pbo12PR48 N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych – badania ADVANCE, Kumada 2011, PROVE1, PROVE2											
4	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	121/905 (13,4%) [†]	54/581 (9,3%) [†]	RR = 1,32 (0,97; 1,80); p = 0,0757	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zgony – badanie ADVANCE											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	2/363 (0,6%) [†]	1/361 (0,3%) [†]	RR = 1,99 (0,26; 15,14); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Świąd – badania ADVANCE, PROVE1, PROVE2, Kumada 2011											
4	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	343/905 (38%)	173/581 (30%)	RR = 1,44 (1,25; 1,66); p < 0,0001	NNH = 8 (6; 12)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Wysypka – badania ADVANCE, PROVE1, PROVE2, Kumada 2011											
4	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	294/905 (32%)	135/581 (23%)	RR = 1,43 (1,23; 1,66); p < 0,0001	NNH = 8 (6; 13)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Niedokrwistość - badania ADVANCE, PROVE1, PROVE2, Kumada 2011											
4	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	294/905 (32%)	130/581 (22%)	RR = 1,38 (1,04; 1,84) p = 0,0269	NNH = 9 (5; 44)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

* Nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależności efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

^ brak zaślepienia w badaniu *Kumada 2011*;
 † przedstawiono jako n/N (%);
 NS nieistotne statystycznie;
 IS istotne statystycznie.

Tabela 258. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: boceprewir ze standardową terapią vs standardowa terapia.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych [†]		wielkość efektu		jakość	waga
						T12PR24/48 N	Pbo12PR48 N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) – badania <i>SPRINT-1, SPRINT-2</i> (PR4/PRB44 vs PR48)											
2	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	319/469 (68,0%) [†]	176/467 (37,7%) [†]	RB = 1,81 (1,58, 2,06); p < 0,0001	NNT = 4 (3; 5)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Niewykrywalne stężenie RNA HCV na końcu leczenia – badania <i>SPRINT-1, SPRINT-2</i> (PR4/PRB44 vs PR48)											
2	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	358/469 (76,3%) [†]	244/467 (52,2%) [†]	RB = 1,46 (1,32, 1,62); p < 0,0001	NNT = 5 (4; 6)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Odsetek chorych z nawrotem wiremii – badania <i>SPRINT-1, SPRINT-2</i> (PR4/PRB44 vs PR48)											
2	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	26/332 (7,8%) [†]	51/226 (22,6%) [†]	RR = 0,34 (0,22, 0,54); p < 0,0001	NNT = 7 (5; 12)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Poważne działania niepożądane – badanie <i>SPRINT-2</i> (PR4/PRB24 vs PR4/PboPR44)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	42/368 (11%) [†]	31/363 (9%) [†]	RR = 1,34 (0,86; 2,07); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych [†]		wielkość efektu		jakość	waga
						T12PR24/48 N	Pbo12PR48 N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Poważne działania niepożądane – badanie <i>SPRINT-2</i> (PR4/PRB44 vs PR4/PboPR44)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	45/366 (12%) [†]	31/363 (9%) [†]	RR = 1,44 (0,94; 2,22); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Jakiegokolwiek działania niepożądane – badanie <i>SPRINT-2</i> (PR4/PRB24 vs PR4/PboPR44)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	365/368 (99%) [†]	356/363 (98%) [†]	RR = 1,01 (0,99; 1,03); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Jakiegokolwiek działania niepożądane – badanie <i>SPRINT-2</i> (PR4/PRB44 vs PR4/PboPR44)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	364/366 (99%) [†]	356/363 (98%) [†]	RR = 1,014 (0,997; 1,036); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych – badania <i>SPRINT-1, SPRINT-2</i> (PR4/PRB44 vs PR48)											
2	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	69/469 (14,7%) [†]	65/467 (13,9%) [†]	RR = 1,06 (0,77, 1,44); p = 0,7358	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zgony – badanie <i>SPRINT-2</i> (PR4/PRB24 vs PR4/PboPR44)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	1/368 (0,3%) [†]	4/363 (1,1%) [†]	RR = 0,25 (0,04; 1,63); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych [†]		wielkość efektu		jakość	waga
						T12PR24/48 N	Pbo12PR48 N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Zgony – badanie <i>SPRINT-2</i> (PR4/PRB44 vs PR4/PboPR44)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	1/366 (0,3%) [†]	4/363 (1,1%) [†]	RR = 0,25 (0,04; 1,64); NS	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Świąd – badanie <i>SPRINT-2</i> (PR4/PRB24 vs PR4/PboPR44)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	87/368 (24%) [†]	98/363 (27%) [†]	RR = 0,88 (0,68; 1,12); p = 0,31	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Świąd – badanie <i>SPRINT-2</i> (PR4/PRB44 vs PR4/PboPR44)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	94/366 (26%) [†]	98/363 (27%) [†]	RR = 0,95 (0,75; 1,21); p = 0,74	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Wysypka – badanie <i>SPRINT-2</i> (PR4/PRB24 vs PR4/PboPR44)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	93/368 (25%) [†]	83/363 (23%) [†]	RR = 1,11 (0,85; 1,43); p = 0,49	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Wysypka – badanie <i>SPRINT-2</i> (PR4/PRB44 vs PR4/PboPR44)											
1	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	88/366 (24%) [†]	83/363 (23%) [†]	RR = 1,05 (0,81; 1,37); p = 0,73	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych [†]		wielkość efektu		jakość	waga
						T12PR24/48 N	Pbo12PR48 N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Niedokrwistość – badania <i>SPRINT-1</i>, <i>SPRINT-2</i> (PR4/PRB44 vs PR48)											
2	RCT	poważne [^]	brak	brak	brak	237/469 (50,5%) [†]	142/467 (30,4%) [†]	RR = 1,66 (1,41, 1,96); p < 0,0001	NNH = 5 (4; 8)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

* Nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależności efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

[^] brak zaślepienia w badaniu *SPRINT-1*;

[†] przedstawiono jako n/N (%);

NS nieistotne statystycznie;

IS istotne statystycznie.

2.17 Dyskusja

Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby spowodowane przez HCV jest poważnym problemem zdrowotnym i społecznym, szczególnie z uwagi na duże rozpowszechnienie wirusa, różne drogi szerzenia się zakażenia oraz skuteczność obecnej terapii, która zwłaszcza w odniesieniu do genotypu 1, jest niesatysfakcjonująca. Ponadto u około 80% chorych zakażenie przyjmuje charakter przewlekły, co po latach prowadzi do wielu typowych powikłań dla tej choroby i kończy się często śmiercią. Ponieważ w Polsce najczęściej występują zakażenia genotypem 1 HCV, dla których niepowodzenia standardowego leczenia kształtują się na poziomie 60-70%, istotnym zagadnieniem jest optymalizacja terapii poprzez wykorzystanie nowych grup leków przeciwwirusowych (Czepiel 2008, Parfieniuk 2009).

W celu oceny efektywności klinicznej stosowania telaprewiru w schemacie leczenia wraz z pegylowanym interferonem α oraz rybawiryną, u chorych z przewlekłym WZW C o genotypie 1, wcześniej nieleczonych, przeprowadzono systematyczny przegląd doniesień naukowych w bazach informacji medycznych. Opracowano strategię wyszukiwania obejmującą zarówno pierwotne badania kliniczne z randomizacją, jak również próby bez randomizacji bez względu na obecność grupy kontrolnej oraz opracowania wtórne i badania oceniające efektywność praktyczną stosowania wspomnianego schematu leczenia w analizowanej populacji.

Główny komparator dla ocenianego leku stanowi obecnie stosowana terapia standardowa, czyli peg-interferon α i rybawiryna. Ponadto jako dodatkowy komparator uwzględniono boceprewir – nowo zarejestrowany preparat z tej samej grupy

[Redacted text block]

W ramach wyszukiwania opracowań wtórnych odnaleziono 8 aktualnych przeglądów systematycznych dotyczących telaprewiru i/lub boceprewiru, opisanych w publikacjach: *Dang 2011*, *Foote 2011*, *Fowell 2010*, *Gentile 2010*, *Klibanov 2011*, *Lange 2010*, *Smith 2011* i *Tungol 2011*. Metaanalizę opisywanych danych przeprowadzono jedynie w publikacji *Dang 2011* – w pozostałych publikacjach przedstawiono dane z poszczególnych badań, bądź też statystyki opisowe, bazujące na danych z badań włączonych do konkretnych przeglądów systematycznych. Autorzy przeglądów stwierdzili, że w populacji chorych na WZW C wcześniej nieleczonych telaprewir istotnie wpływa na zwiększenie odsetka pacjentów z trwałą odpowiedzią wirusową, jednak wiąże się również z dużą częstością występowania działań niepożądanych oraz przedwczesnych przerw leczenia z ich powodu. W opracowaniach zwrócono również uwagę, że stosowanie monoterapii telaprewirem związane jest z większym ryzykiem pojawienia się oporności na leczenie, a zatem najbardziej optymalnym schematem terapii z użyciem telaprewiru jest jego podawanie w skojarzeniu z peg-IFN i rybawiryną. Podobne wnioski dotyczące obserwowanych działań niepożądanych oraz konieczności stosowania w ramach skojarzenia z peg-interferonem i rybawiryną odnoszą się również do drugiego z analizowanych leków – boceprewiru.

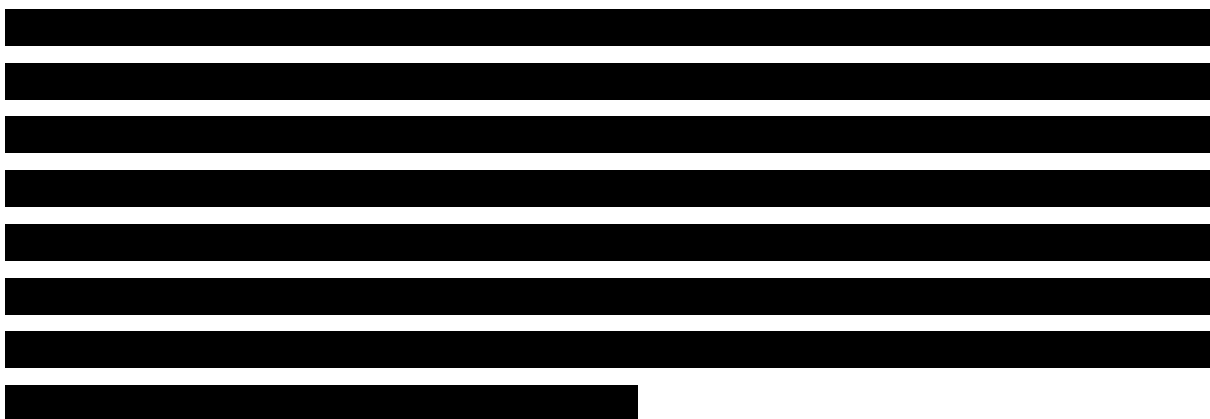
Ostatecznie, w wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania odnaleziono sześć badań z randomizacją oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania telaprewiru – próby *ADVANCE*, *C208*, *ILLUMINATE*, *Kumada 2011*, *PROVE1* oraz *PROVE2*, dwa badania RCT oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania boceprewiru – *SPRINT-1* oraz *SPRINT-2*, a także cztery badania RCT porównujące dwa schematy leczenia: rybawiryna wraz z pegylovanym interferonem α -2a vs rybawiryna wraz z pegylovanym interferonem α -2b – próby *Ascione 2010*, *IDEAL*, *Rumi 2010* oraz *Yenice 2006*. Wykonany przegląd systematyczny pozwolił również na zidentyfikowanie także trzech badań opisowych: *Lawitz 2008*, gdzie oceniono chorych wcześniej nieleczonych, oraz *Chayama 2011* i *Suzuki 2011*, w których oceniono zarówno chorych wcześniej nieleczonych, jak i tych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (mieszana populacja). Wykonano również przegląd doniesień konferencyjnych, co pozwoliło na identyfikację abstraktów prezentujących dodatkowe wyniki dla odnalezionych badań, oraz przegląd aktualnie trwających prób klinicznych (baza *clinicaltrials.gov*).

Zarówno telaprewir, jak i boceprewir stosowany jest w skojarzeniu z pegylovanym interferonem i rybawiryną, jednak poszczególne terapie trójlekowe różnią się długością trwania okresu podawania poszczególnych preparatów. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Incivo (*ChPL Incivo 2012*), terapia z wykorzystaniem tego leku powinna być modyfikowana w zależności od odpowiedzi chorych na leczenie (strategia RGT, z ang. *response guided therapy*). Lek podaje się standardowo przez 12 tygodni w dawce 750 mg co 8 godzin w skojarzeniu z peg-IFN α i rybawiryną, następnie po-

winien zostać wycofany, a terapia kontynuowana rybawiryną oraz peg-IFN α . Chorzy, u których nie stwierdzono wykrywalnego stężenia wirusowego RNA w 4. oraz 12. tygodniu leczenia powinni kontynuować terapię rybawiryną i peg-IFN α do 24. tygodnia, natomiast ci, u których w 4. bądź 12. tygodniu wykryto RNA HCV – do 48. tygodnia. Z kolei Charakterystyka Produktu Leczniczego Victrelis zaleca, by leczenie chorych bez wcześniejszej terapii prowadzić według następującego schematu: 4 tygodnie okresu wprowadzającego (*lead-in*) pegylovanym interferonem α i rybawiryną, następnie wprowadzenie boceprewiru i kontynuacja terapii trójlekowej do 28. tygodnia. Po tym okresie u chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA w 8. oraz 24. tygodniu leczenia następowało zakończenie terapii, a u pacjentów, którzy mieli wykrywalne stężenie wirusa w 8. tygodniu (a niewykrywalne w 24.) leczenie kontynuowano do 36. tygodnia, a następnie do 48. tygodnia podawano wyłącznie peg-interferon oraz rybawirynę. W większości analizowanych badań nie zastosowano schematu leczenia całkowicie zgodnego z zalecanym przez ChPL, jednak w próbach klinicznych *ADVANCE* oraz *C208* obecne były ramiona, gdzie stosowano schemat leczenia telaprewirem zależny od odpowiedzi, oraz w próbie klinicznej *SPRINT-2*, gdzie zastosowano schemat RGT zawierający boceprewir. Jedno z ramion badania *ILLUMINATE*, gdzie chorych z eRVR poddano randomizacji do przerywania leczenia w 24. tygodniu terapii, również odpowiadało zaleceniom, jednak w drugim chorzy z eRVR kontynuowali leczenie do 48. tygodnia, co nie było zgodne rekomendowaną praktyką. Badanie to jednak miało na celu właśnie ocenę zasadności przerywania terapii w 24 tygodniu u chorych z eRVR.

W porównaniu do standardowej terapii, leczenie telaprewirem, bez względu na zastosowany schemat znamienne zwiększało prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej u chorych z HCV-1 wcześniej nieleczonych. Już w trakcie leczenia znamienne wyższy odsetek chorych uzyskiwał niewykrywalne stężenie RNA HCV, które utrzymywało się w czasie – częstość występowania nawrotów wirerii była znamienne niższa w przypadku tego leku, podobnie jak brak odpowiedzi na leczenie. Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy telaprewirem, a standardową terapią w częstości występowania przełomu wirusologicznego w przypadku grup gdzie stosowano terapię trójlekową – jedynie w przypadku grupy gdzie telaprewir podawano bez rybawiryny, częstość występowania przełomu była znamienne wyższa w porównaniu do standardowej terapii, co dodatkowo potwierdza zasadność stosowania rybawiryny jako jednego z elementów terapii skojarzonej. Zauważyć również należy, że w badaniu *ILLUMINATE* nie odnotowano znamienych statystycznie różnic zarówno w częstości występowania SVR, jak również pozostałych rozpatrywanych punktów końcowych pomiędzy grupami chorych z eRVR kończącymi leczenie po 24. tygodniach, lub kontynuujących leczenie do 48. Tygodnia – wydłużony okres leczenia u chorych z eRVR nie przynosił więc dodatkowych korzyści klinicznych, co przemawia za zalecaną strategią opartą na odpowiedzi chorych na leczenie (strategia RGT).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania telaprewiru był dobry – nie stwierdzono, by w stosunku do standardowej terapii zwiększał on ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, w tym poważnych działań niepożądanych. Również ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych było podobne w przypadku standardowej terapii oraz schematu leczenia telaprewirem, podobnie nie stwierdzono by terapia tym lekiem wiązała się ze zwiększonym ryzykiem zgonu. Zgodnie z przewidywaniami wykazano, że telaprevir istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych jak (między innymi) świąd, wysypka, nudności, wymioty oraz niedokrwistość – w tym odnotowano, że ciężkie postaci takich działań niepożądanych jak niedokrwistość oraz wysypka występowały odpowiednio czterokrotnie i sześciokrotnie częściej w przypadku schematów opartych na telaprewirze. Z kolei niektóre działania niepożądane (zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego, zaburzenia metaboliczne i żywieniowe, zakażenia oraz ból) występowały znamienne rzadziej w przypadku zastosowania schematu zawierającego telaprevir.



W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych badań oceniających efektywność praktyczną analizowanych terapii. Przyczyną tego stanu rzeczy może być fakt, że leki te są nowymi preparatami dopiero wchodzącymi na rynki farmaceutyczne, więc brak jest danych o ich stosowaniu w praktyce.

W trakcie przeglądu doniesień konferencyjnych odnaleziono również abstrakt prezentujący wyniki nieopublikowanego badania, które nie było opisane w niniejszym raporcie, jednak przedstawiało pewne istotne dane na temat efektywności telaprewiru. W doniesieniu konferencyjnym *Sherman 2011a* przedstawiono wyniki wstępnej analizy danych dla tego właśnie badania – *EXTEND*. Badanie to jest długookresową (planowo 3 lata) próbą kliniczną oceniającą w głównej mierze czas, w jakim utrzymuje się u chorych trwała odpowiedź wirusologiczna uzyskana podczas leczenia telaprewirem we wcześniejszych badaniach klinicznych, oraz zmiany wariantów genetycznych HCV u chorych którzy takiej odpowiedzi nie uzyskali. W próbie tej uwzględniono chorych biorących udział w badaniach 2 lub 3 fazy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę telaprewiru. W momencie analizy mediana

okresu obserwacji dla chorych, którzy podczas wcześniejszych badań uzyskali SVR wyniosła 21 (zakres: 4-45) miesięcy, natomiast dla tych nie uzyskujących tego punktu końcowego – 29 (zakres: 7-49) miesięcy. Podczas okresu obserwacji 99,5% (220/221) chorych utrzymało uzyskaną wcześniej SVR; u jednego chorego nastąpił późny nawrót choroby po 44 tygodniach od zakończenia leczenia. Wśród 162 chorych nie uzyskujących SVR, u 83% (134/162) nie wykryto opornych wariantów wirusa podczas ostatniej z wizyt przed analizą wstępną.

Na podstawie odnalezionych badań można stwierdzić, że telaprewir podawany wraz z rybawiryną oraz pegylowanym interferonem skutecznie wpływa na zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia SVR. Dołączenie tego leku do standardowej terapii może być bardzo korzystne dla chorych leczonych obecnie w sposób standardowy, pomimo zwiększonego ryzyka niektórych działań niepożądanych.

W związku ze zmianą definicji populacji uwzględnianej w programie terapeutycznym, konieczna była aktualizacja oceny efektywności telaprewiru w nowej populacji. Dlatego ponownie przejrano dostępne materiały (publikacje pełnotekstowe oraz doniesienia konferencyjne), poszukując danych pozwalających ocenić efektywność telaprewiru oraz boceprewiru u chorych z WZW typu C, genotyp 1, charakteryzujących się zwłóknieniem wątroby w stadium 2 lub więcej według oceny Scheuera, a także w populacji chorych o genotypie TT dla genu interleukiny 28 B. Odnalezione dane były jednak skąpe, dostępne tylko dla niektórych badań (*ADVANCE*, *PROVE2*, *REALIZE*) i pozwalały na ocenę efektywności telaprewiru w zakresie punktów końcowych SVR, eRVR, oraz RVR, natomiast w przypadku boceprewiru – jedynie SVR.

W przypadku oceny częstości występowania SVR, wnioskowanie na podstawie wyników uzyskanych dla podgrup zgodnych z populacją refundacyjną (zwłóknienie ≥ 2 wg Scheuera oraz genotyp IL28B TT) potwierdzało wnioski z analizy w całej populacji, wskazujące na korzystny efekt telaprewiru w częstości uzyskiwania SVR, a dla niektórych podgrup efekt ten był liczbowo znacznie większy niż w populacji ogólnej. Podobne zależności obserwowano w przypadku analizy w podgrupach z genotypem IL28B dla oceny eRVR oraz RVR. Dla boceprewiru, przeprowadzona analiza w podgrupach wskazała na podobne wnioskowanie jak w populacji ogólnej – prawdopodobieństwo uzyskania SVR było większe u chorych otrzymujących boceprewir w porównaniu do kontroli. Jednak, wynik istotny statystycznie obserwowano tylko w podgrupie chorych z genotypem IL28B TT. W podgrupie wyróżnionej na podstawie oceny zwłóknienia wątroby (wg Scheuera) wynik nie był istotny statystycznie, należy jednak zaznaczyć, że na podstawie dostępnych danych nie była możliwa ocena w podgrupie ze zwłóknieniem w stopniu 2 lub wyższym, ale tylko w dla chorych z bardziej zaawansowanym zwłóknieniem (≥ 3), a ta populacja była nieliczna, co ogranicza moc statystyczną takiego oszacowania. Dla

pozostałych punktów końcowych nie udało się odnaleźć danych dla podgrup odpowiadających populacji refundacyjnej.

2.18 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Pomimo udowodnionej efektywności eksperymentalnej obu inhibitorów proteazy wirusowej (na podstawie dobrej jakości badań z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, oceniających odpowiednio liczną populację, opublikowanych w prestiżowych czasopismach medycznych), nie udało się ustalić ich efektywności praktycznej – nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej ocenianych interwencji.
- W głównych badaniach RCT dla telaprewiru zastosowano peginterferon α -2a, natomiast dla boceprewiru α -2b. W przypadku telaprewiru interferon α -2b zastosowano w próbie RCT *Kumada 2011*, a dodatkowo przeprowadzono badanie z randomizacją, w którym porównywano ze sobą skojarzenie z różnymi interferonami *C208 (Marcellin 2011)*. Nie odnaleziono opublikowanych badań oceniających boceprewir w skojarzeniu z interferonem α -2a.
- W badaniach odnalezionych w przeglądzie systematycznym wykluczano chorych z koinfekcją HIV i HBV, przez co istnieje niepewność co do skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania inhibitorów proteazy wirusowej u tych chorych. W przeglądzie systematycznym nie zidentyfikowano prób klinicznych dotyczących telaprewiru przeprowadzonych w takiej populacji chorych.
- Odnalezione badania kliniczne zostały przeprowadzone przed rejestracją inhibitorów proteazy wirusowej, analizowano w nich różne schematy leczenia, na tej podstawie wybrano optymalne postępowanie uwzględnione w ChPL. Analiza pozostałych grup służyła potwierdzeniu wnioskowania na temat efektywności ocenianych interwencji i pozwalała prześledzić kryteria doboru optymalnego postępowania. W analizowanych badaniach zastosowane schematy leczenia nie były w pełni zgodne z zalecanymi przez ChPL w przypadku oceny dla populacji ogólnej; w niektórych przypadkach udało się wyodrębnić podgrupy chorych, w których stosowany schemat był w pełni zgodny (np. chorzy z marskością wątroby), jednak wyniki z nich uzyskane były ograniczone do określonych punktów końcowych i z powodu często małej liczebności podgrup – obciążone większym błędem.
- W próbach oceniających telaprewir zabronione było stosowanie środków stymulujących erytropoezę, w przypadku wystąpienia niedokrwistości zmniejszano dawkę rybawiryny. W badaniach oceniającym boceprewir, obok zmniejszania dawki rybawiryny, dopuszczono stosowanie erytropoetyny. W związku z tym, należy spodziewać się, że redukcja dawki rybawiryny była mniejsza, co z kolei może przekładać się na nieco większą skuteczność zastosowanej

w nim terapii, a w konsekwencji powodować niewielkie zaburzenie uzyskanych wyników na korzyść boceprewiru.

- W badaniach *ADVANCE* (telaprewir) i *SPRINT-2* (boceprewir), w których zastosowano zbliżone do zarejestrowanych schematy dawkowania, obserwowano różnice w udziale populacji charakteryzującej się bardziej zaawansowanymi stopniami włóknienia wątroby (włóknienie przeszłowe i marskość), odpowiednio 21% vs 9%. Różny stopień zaawansowania choroby stanowi ograniczenie przy porównywaniu skuteczności interwencji, gdyż chorzy otrzymujący telaprewir mieli gorsze rokowanie odnośnie osiągnięcia SVR, niż pacjenci otrzymujący boceprewir.



- Obecność różnych typów interferonów w ramach terapii standardowej – α -2a w przypadku badań z telaprewirem oraz α -2b w badaniach z boceprewirem – wymusiła konieczność odnalezienia badań porównujących te dwa typy terapii standardowej, co dodatkowo skomplikowało przeprowadzone porównanie pośrednie.
- W przypadku porównania pośredniego dla ciężkiej niedokrwistości, w przypadku badań *ADVANCE* oraz *SPRINT-1* przyjęto ciężką niedokrwistość jako uzyskanie stężenia hemoglobiny $< 8,5$ g/dl, gdyż odsetek chorych z takim stężeniem prezentowały oba badania. Założenie to może stanowić pewne ograniczenie (standardowo niedokrwistość co najmniej 3. stopnia definiuje stężenie $< 8,0$ g/dl), choć mało prawdopodobne by w grupie chorych ze stężeniem $< 8,5$ g/dl większość wyników mieściła się w zakresie 8,0-8,5 g/dl.
- Populację w uzgodnionym programie lekowym zawężono do chorych z włóknieniem wątroby w stadium 2 i powyżej wg Scheuera oraz genotypem TT IL28B (rs12979860). Dostępne próby kliniczne przeprowadzono w populacji ogólnej, dlatego wyjściowo nie zawężano ocenianej populacji do kryteriów populacji refundacyjnej, ale opisano wyniki w populacji ogólnej, a następnie oceniano wyniki w podgrupach zgodnych z kryteriami programu lekowego. Należy zwrócić uwagę, że wyniki dla podgrup zostały ocenione *post hoc*, a stopień zwłóknienia i polimorfizm IL28B nie były czynnikami stratyfikacyjnymi przy randomizacji, przez co mogą być

one obciążone błędem. Dostępne dane pozwalają na ocenę w podgrupach dla SVR oraz RVR i eRVR (w przypadku dwóch ostatnich, ocenę wykonano jedynie w podgrupie chorych wyróżnionych na podstawie genotypu interleukiny 28). Ponadto nie odnaleziono wyników dla podgrupy wykazującej jednocześnie odpowiedni stopień zwłóknienia i genotyp TT, opisano zatem wyniki w dwóch niezależnych podgrupach. Uwzględniając te ograniczenia należy jednak stwierdzić, że wyniki w populacji ogólnej wiarygodnie wskazują na efektywność kliniczną telaprewiru, natomiast wyniki w zdefiniowanych powyżej podgrupach potwierdzają je, gdyż są zbliżone a nawet wyraźnie lepsze (w przypadku genotypu TT).

2.19 Wnioski końcowe

Telaprewir, innowacyjny inhibitor proteazy serynowej NS3.4A, będącej enzymem kluczowym dla replikacji wirusa HCV, stosowany w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, jest znamienne skuteczniejszy od obecnie stosowanej terapii standardowej w leczeniu genotypu 1 przewlekłego WZW C, u dorosłych pacjentów z wyrównaną czynnością wątroby (w tym z marskością wątroby), którzy nie byli wcześniej leczeni. Telaprewir w schemacie trójlekowym znamienne, blisko 2-krotnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w porównaniu do obecnego standardu leczenia. Wnioskowanie na temat skuteczności tego leku pochodzi z wysokiej jakości licznych prób klinicznych z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Jego zastosowanie wiąże się charakterystycznymi działaniami niepożądanymi, obejmującymi objawy skórne (świąd, wysypkę), niedokrwistość, oraz objawy ze strony układu pokarmowego (biegunki, nudności).



W przypadku populacji refundacyjnej (ograniczonej na stopień zwłóknienia wątroby i genotyp TT IL28B) wyniki potwierdzają wnioski płynące z populacji ogólnej, a nawet są wyraźnie lepsze w przypadku polimorfizmu IL28B. Analiza w tych podgrupach ma pewne ograniczenia metodologiczne, ale konserwatywnie można stwierdzić, że skuteczność telaprewiru w populacji refundacyjnej nie będzie gorsza niż w populacji ogólnej, gdzie została wiarygodnie udowodniona.

3 Piśmiennictwo

Aestimo 2012a



AOTM 2010

Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Ascione 2010

Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, Picciotto FP, Marino-Marsilia G, Fontanella L, Leandro G. peg-interferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peg-interferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010; 138(1):116-122.

AWMSG 2012

Welsh Medicines Partnership. Medicines Not Meeting AWMSG Criteria For Appraisal 13 września 2012. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Medicines%20Not%20Met%20AWMSG%20Criteria%20For%20Appraisal%20Updated%20September%202012.pdf> [data ostatniego dostępu: 05 października 2012 r.]

Bacon 2011

Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364(13):1207-1217.

Banerjee 2010

Banerjee A, Ray RB, Ray R. Oncogenic potential of hepatitis C virus proteins. *Viruses* 2010;2(9):2108-2133.

Benhamou 2009

Benhamou Y, Moussalli J, Ratzu V, et al. Results of a proof of concept study (c210) of telaprevir monotherapy and in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment naive genotype 4 HCV patients. *J Hepatol.* 2009;50(suppl. 1):S6.

Benhamou 2010

Benhamou Y, Moussalli J, Ratzu V, et al. Activity of telaprevir monotherapy or in combination with peginterferon-alfa-2a and ribavirin in treatment-naive genotype 4 hepatitis-c patients: final results of study C210. Presented at the 61st annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, MA, October 29–November 2, 2010.

Bradburn 2007

Bradburn M.J., Deeks J.J., Berlin J.A., Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.

Bronowicki 2012

Bronowicki J-P, Hezode C, Bengtsson L, Pol S, Bourliere M, Serfaty L, De Ledinghen V, Tran A, Benhamou Y, Grange J-D, Mathurin P, Marcellin P, Trepo C, Zarski J-P, Seepersaud S, Kelliher K, Botfield M, Pawlotsky J-M. 100% SVR in IL28B CC patients treated with 12 weeks of telaprevir, peginterferon and ribavirin in the PROVE2 trial. *J. Hepatol.* 2012;56:S430–S431.

Bucher 1997

Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50(6): 683-91.

Budkowska 2009

Budkowska A. Mechanism of cell infection with hepatitis C virus (HCV)-a new paradigm in virus-cell interaction. *Pol. J. Microbiol* 2009;58(2):93-98.

CADTH 2012

CDEC Final Recommendation. Telaprevir. Indication: Hepatitis C, Chronic. Notice of CDEC Final Recommendation 15 lutego, 2012. Dostępne on-line pod adresem: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Incivek_Feb-17-12_e.pdf [data ostatniego dostępu: 05 października 2012 r.]

Chayama 2011

Chayama K, Hayes CN, Abe H, Miki D, Ochi H, Karino Y, Toyota J, Nakamura Y, Kamatani N, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H. IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. *J Infect Dis* 2011; 204(1):84-93.

ChPL Alfaferone

Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań lub sporządzania roztworu do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 11 lutego 2010 r.

- ChPL Incivo 2012** Incivo - EMEA/H/C/002313 -II/0002 Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 19 marca 2012 r.
- ChPL Pegasys 2011** Pegasys, roztwór do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 19 grudnia 2011 r.
- ChPL PegIntron 2011** PegIntron, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 15 grudnia 2011 r.
- ChPL Rebetol** Rebetol, kapsułki twarde. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 15 grudnia 2011 r.
- ChPL Victrelis 2012** Victrelis, kapsułki twarde. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 30 sierpnia 2012 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997;126(5):376-80.
- Cooper 2012** Cooper CL, Druyts E, Thorlund K, Nachega JB, El Khoury AC, O'Regan C, Mills EJ. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2012;8:105-130.
- Czepiel 2008** Czepiel J, Biesiada G, Mach T. Viral hepatitis C. *Pol. Arch. Med. Wewn* 2008;118(12):734-740.
- DAHTA 2003** Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information. Antivirale Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland. Medizinische und ökonomische Evaluation der initialen Kombinationstherapie mit Interferon / Peginterferon und Ribavirin. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.dimdi.de/static/de/hta/> [data ostatniego dostępu: 23 lutego 2012 r.]
- Dang 2011** Dang S-S, Wang W-J, Wang X-F, et al. Telaprevir for Chronic Hepatitis C with Genotype 1: A Meta-Analysis. *Hepatogastroenterology.* 2011;59(114): DOI 10.5754/hge11312.
- DMA 2012** Danish Medicines Agency. Dostępne On-line pod adresem: <http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/>. Data ostatniego dostępu: 8 października 2012
- ECDC 2010a** European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe. Stockholm: ECDC; 2010.
- ECDC 2010b** European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: ECDC; 2010.
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009;63(6):841-54
- EMA 2011** Dostępny on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002313/WC500115507.pdf. Data ostatniego dostępu 28 września 2012 r.
- EMA 2012** Dostępny on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/04/WC500124937.pdf. Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- EMA 2012a** Dostępny on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002332/WC500109790.pdf. Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- EMA 2012b** Dostępnym on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/02/WC500122888.pdf. Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- EudraVigilance 2012** Dostępny on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/dashboards/20120904/substance/TELAPREVIR.pdf>. Data ostat-

niego dostępu: 28 września 2012 r.

- EudraVigilance 2012a** Dostępny on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/dashboards/20120904/substance/BOCEPREVIR.pdf>. Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- FDA 2012** Dostępny on-line pod adresem: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/201917s004lbl.pdf. Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- FDA 2012a** Dostępny on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm299625.htm>. Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- FDA 2012b** Dostępny on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm295585.htm>. Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- FDA 2012c** Dostępny on-line pod adresem: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202258s001lbl.pdf. Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- FDA 2012d** Dostępny on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm291119.htm>. Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- FDA 2012e** Dostępny on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293877.htm>. Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- FDA 2012f** Dostępny on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm303600.htm>. Data ostatniego dostępu: 28 września 2012 r.
- Flamm 2011** Flamm S, Lawitz E, Jacobson I, et al. High sustained virological response (SVR) among genotype 1 previous non-responders and relapsers to peginterferon/ribavirin when re-treated with boceprevir (BOC) plus peginterferon alfa-2a/ribavirin. *J Hepatol.* 2011;54:S535–S546.
- Flisiak 2011** Flisiak R, Halota W, Horban A, Juszczak J, Pawlowska M, Simon K. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(12):1213-7.
- Foote 2011** Foote BS, Spooner LM, Belliveau PP. Boceprevir: a protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. *Ann Pharmacother.* 2011;45(9):1085-1093.
- Forestier 2007** Forestier N, Reesink HW, Weegink CJ, McNair L, Kieffer TL, Chu HM, Purdy S, Jansen PL, Zeuzem S. Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon alfa-2a in patients with hepatitis C. *Hepatology* 2007; 46(3):640-648.
- Foster 2009** Foster GR, Hezode C, Bronowicki JP, et al. Activity of telaprevir alone or in combination with peginterferon alfa-2A and ribavirin in treatment-naive genotype 2 and 3 hepatitis-C patients: interim results of study C209. *J Hepatol.* 2009;50(suppl. 1):S22.
- Foster 2010** Foster GR, Hezode C, Bronowicki J-P, et al. Activity of telaprevir alone or in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naive genotype 2 and 3 hepatitis-C patients: final results of study C209. Presented at the 45th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver, Vienna, Austria, April 14–18, 2010.
- Fowell 2010** Fowell AJ, Nash KL. Telaprevir: a new hope in the treatment of chronic hepatitis C? *Adv Ther.* 2010;27(8):512-522.
- Fukasawa 2010** Fukasawa M. Cellular lipid droplets and hepatitis C virus life cycle. *Biol. Pharm. Bull.* 2010;33(3):355-359.
- Gentile 2010** Gentile I, Carleo MA, Borgia F, Castaldo G, Borgia G. The efficacy and safety of telaprevir - a new protease inhibitor against hepatitis C virus. *Expert Opin Investig Drugs.* 2010;19(1):151-

159.

- Ghany 2011** Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54(4):1433–44.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- Guido 2011** Guido M, Mangia A, Faa G. Chronic viral hepatitis: The histology report. *Digestive and Liver Disease* 2011 mar;43, (Supplement 4):S331-S343.
- Gutteling 2006** Gutteling JJ, de Man RA, van der Plas SM, Schalm SW, Busschbach JVV, Darlington A-SE. Determinants of quality of life in chronic liver patients. *Aliment. Pharmacol. Ther* 2006;23(11):1629-1635.
- Halota 2010** Halota W, Boroń-Kaczmarek A, Cianciara J, Flisiak R, Juszczyk J, Madaliński K, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K, Woynarowski M. Leczenie przeciwwirusowe wirusowych zapaleń wątroby typu C. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HCV na rok 2010. *Medycyna Praktyczna* 2010; 232(6): 62-64.
- Halota 2011** Halota W, Flisiak R, Juszczyk J, Cianciara J, Pawłowska M, Simon K, Małkowski P. Standardy leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV, 2011 rok. *Zakażenia* 2011;(6):3-7.
- HAS 2011** Haute Autorité de Santé. AVIS. INCIVO 375 mg, comprimé pelliculé 14 décembre 2011.
- Hawkins 2009** Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health*. 2009;12(6):996-1003.
- Hézode 2009** Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peg-interferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N. Engl. J. Med.* 2009;360(18):1839-1850.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Inglot 2007** Inglot M, Szymczak A, Gładysz A, Małyszczak K, Zalewska M. Chronic hepatitis C in patients with HIV/HCV coinfection with high CD4+ lymphocytes count. *Przegl Epidemiol* 2007;61(3):535-543.
- Jacobson 2010** Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko GM, et al. Telaprevir in combination with peg-interferon and Ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naïve patients: Final results of phase 3 ADVANCE study (abstract 211). American Association for the Study Of Liver Diseases 2010.
- Jacobson 2011** Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364(25):2405-2416.
- Jacobson 2011a** Jacobson I, Catlett I, Marcellin P. Telaprevir substantially improved SVR rates across all IL28B genotypes in the ADVANCE trial. *J Hepatol*. 2011;54(Suppl 1):S542–S543.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Juszczyk 2011** Juszczyk J, Walewska-Zielecka B, Boroń-Kaczmarek A, Wawrzynowicz-Syczewska M, Mili-kiewicz P, Mach T, Biesiada G, Krawczyk M, Patkowski W. Choroby wątroby. W: Szczekliak A (red.) *Choroby wewnętrzne*. Stan wiedzy na rok 2010. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2011; 984-1061.
- Kieffer 2007** Kieffer TL, Sarrazin C, Miller JS, Welker MW, Forestier N, Reesink HW, Kwong AD, Zeuzem S. Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients. *Hepatology* 2007; 46(3):631-639.

- Klibanov 2011** Klibanov OM, Williams SH, Smith LS, Olin JL, Vickery SB. Telaprevir: a novel NS3/4 protease inhibitor for the treatment of hepatitis C. *Pharmacotherapy*. 2011;31(10):951-974.
- Klibanov 2012** Klibanov OM, Vickery SB, Olin JL, Smith LS, Williams SH. Boceprevir: a novel NS3/4 protease inhibitor for the treatment of hepatitis C. *Pharmacotherapy*. 2012;32(2):173–190.
- Kumada 2011** Kumada H, Toyota J, Okanou T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peg-interferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* 2011.
- Kwo 2009** Kwo P, Lawitz E, McCone J, et al. HCV SPRINT-1 final results: SVR 24 from a phase 2 study of boceprevir plus peginterferon alfa-2b / ribavirin in treatment-naive subjects with genotype-1 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009; 50(Suppl. 1): 4.
- Kwo 2010** Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peg-interferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2010;376(9742):705-716.
- Lange 2010** Lange CM, Sarrazin C, Zeuzem S. Review article: specifically targeted anti-viral therapy for hepatitis C - a new era in therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010;32(1):14-28.
- Lawitz 2008** Lawitz E, Rodriguez-Torres M, Muir AJ, et al. Antiviral effects and safety of telaprevir, peg-interferon alfa-2a, and ribavirin for 28 days in hepatitis C patients. *J. Hepatol*. 2008;49(2):163-169.
- Lu 2004** Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2004;23(20):3105-3124.
- Mach 2011** Mach TH, Ciesla A, Warunek W, Janas-Skulina U, Cibor D, Owczarek D, Ciecko-Michalska I. Efficacy of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus genotype 1b. *Pol Arch Med Wewn* 2011; 121(12):434-439.
- Marcellin 2011** Marcellin P, Fornis X, Goeser T, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peg-interferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140(2):459-468.e1; quiz e14.
- Marcellin 2009** Marcellin P, Fornis X, Goeser T, et al. Virological analysis of patients receiving telaprevir administered q8h or q12h with peginterferon-alfa-2a or -alfa2b and Ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C: study C208. *Hepatology* 2009; 50(Suppl 1): 395.
- Marcellin 2009a** Marcellin P, Fornis X, Goeser T, et al. Virological analysis of patients receiving telaprevir administered Q8H Or Q12H with peginterferon alfa- 2A or -alfa-2B and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C: study C208. *Hepatology*. 2009;50(suppl. 4):395A.
- McHutchison 2009** McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ. Telaprevir with peg-interferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360(18):1827-1838.
- McHutchison 2009a** McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS. peg-interferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361(6):580-593.
- McHutchison 2009b** McHutchison JG, Manns MP, Muir A, et al. PROVE 3 final results and 1 year durability of SVR with telaprevir regimen in hepatitis C genotype-1-infected patients with prior non-response, viral breakthrough or relapse to peginterferon-alfa-2a/b and Ribavirin therapy. *Hepatology* 2009;50(Suppl):334-5A.
- McHutchison 2010** McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N. Engl. J. Med.* 2010;362(14):1292-1303.
- Mertens 2010** Mertens JC, Geier A, Müllhaupt B. Therapie der chronischen Hepatitis B und C - Update 2010. *Praxis (Bern 1994)* 2010;99(17):1015-1028.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.

- MP 2010** „Lepsze leczenie przewlekłego WZW typu B i C”, 14.10.2010, dostępne on-line pod adresem: <http://infekcje.mp.pl/wiadomosci/show.html?id=55351> [data ostatniego dostępu: 21 grudnia 2011]
- Muhlberger 2009** Muhlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health* 2009;9:34.
- Munir 2010** Munir S, Saleem S, Idrees M, Tariq A, Butt S, Rauff B, Hussain A, Badar S, Naudhani M, Fatima Z, Ali M, Ali L, Akram M, Aftab M, Khubaib B, Awan Z. Hepatitis C treatment: current and future perspectives. *Virol. J* 2010;7:296.
- MZ 2007** Załącznik do uchwały Nr. 90/2007 Rady Ministrów z dnia 15 maja 2007 r. w sprawie Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007 - 2015. Ministerstwo Zdrowia 2007.
- MZ 2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2.04.2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją.
- NICE 2012** Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C NICE technology appraisal guidance 252. Kwiecień 2012.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13717/58912/58912.pdf> [data ostatniego dostępu: 3 października 2012 r.]
- NICE 2012** Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C
<http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave26/6> [data ostatniego dostępu: 23 lutego 2012 r.]
- Orlewska 2003** Orlewska E, Zaborowski P. Koszty i efekty terapii skojarzonej pegylowanym interferonem alfa-2a z rybawiryną w porównaniu do standardowej terapii skojarzonej interferonem alfa-2b z rybawiryną w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C u dorosłych w Polsce. *Farmakoekonomika* 2003;(4):3-15.
- Parfieniuk 2009** Parfieniuk A, Flisiak R. Nowe możliwości leczenia przewlekłych zakażeń HCV. *Gastroenterologia Polska* 2009,16 (4): 329-32.
- Pawlotsky 2011** Pawlotsky J-M. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology* 2011 maj;53(5):1742-1751.
- PBAC 2012** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Meeting agenda - march-2012. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-07/july-2012-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf> [data ostatniego dostępu: 5 października 2012 r.]
- Poordad 2011** Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(13):1195-1206.
- Poordad 2011a** Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC et al. IL28b polymorphism predicts virologic response in patients with hepatitis c genotype 1 treated with Boceprevir (BOC) combination therapy. *Journal of Hepatology.* 2011;54(1):S6.
- Prati 2012** Prati GM, Aghemo A, Rumi MG, D'Ambrosio R, De Nicola S, Donato MF, Degasperis E, Colombo M. Hyporesponsiveness to PegIFNalpha2B plus ribavirin in patients with hepatitis C-related advanced fibrosis. *J Hepatol* 2012; 56(2):341-347.
- PUO 2009** Popiela T, Drews M, Jeziorski A, Kołodziejczyk P, Kowalska T, Krawczyk M, Kulig J, Lampe P, Legutko J, Murawa P, Nowak W, Pawlicki M, Polkowski W, Richter P, Sierżęga M, Skuciński J. Nowotwory żołądka, brodawki Vatera, jelita cienkiego, trzustki, wątroby, przewodów żółciowych i pęcherzyka żółciowego w: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *PolskaUniaOnkologii* 2009: 135-140. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> [Data ostatniego dostępu 18.07.2011]
- PZH 2010** Czarkowski M, Cieleba E, Kondej B, Staszewska E. Wirusowe zapalenie wątroby: typu C. W Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2009 roku. *Narodowy Instytut Zdrowia Publiczne-*

go, Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii. Warszawa 2010: 77-82.

- PZH 2011** Zakład Epidemiologii NIZP-PZH Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego. Styczeń 2011. Dostępne on-line pod adresem: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/inne/Def_PL2_Rob_1h.pdf [Data ostatniego dostępu 9.03.2011 r.]
- Reesink 2006** Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, Forestier N, van Vliet A, van de Wetering de Rooij J, McNair L, Purdy S, Kauffman R, Alam J, Jansen PL. Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase Ib, placebo-controlled, randomized study. *Gastroenterology* 2006; 131(4):997-1002.
- Rumi 2010** Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, Del Ninno E, Russo A, Colombo M. Randomized study of peg-interferon-alpha2a plus ribavirin vs peg-interferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;138(1):108-115.
- Sarrazin 2007** Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, Hanzelka B, Muh U, Welker M, Wincheringer D, Zhou Y, Chu H, Lin C, Weegink C, Reesink H, Zeuzem S, Kwong AD. Dynamic Hepatitis C Virus Genotypic and Phenotypic Changes in Patients Treated With the Protease Inhibitor Telaprevir. *Gastroenterology* 2007; 132(5):1767-1777.
- Sarrazin 2007a** Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F, et al. SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha-2b for genotype 1 nonresponders. *Gastroenterology* 2007; 132: 1270-8.
- Schiff 2008** Schiff E, Poordad FF, Jacobson IM, et al. Role of interferon response during re-treatment of null responders with boceprevir combination therapy: results of phase II trial [abstract]. *Gastroenterology* 2008;134:A-755.
- Schiff 2008** Schiff E, Poordad F, Jacobson I, et al. Boceprevir combination therapy in null responders: response dependent on interferon responsiveness. *J Hepatol* 2008; 48(Suppl. 2): 46.
- Schiff 2008a** Schiff E, Poordad F, Jacobson I, et al. Boceprevir (B) combination therapy in null responders (NR): response dependent on interferon responsiveness [abstract]. *J Hepatol* 2008;48:S46.
- Schiffman 2008** Schiffman ML, Berg T, Poordad FF, et al. A study of telaprevir combined with peginterferon-alfa-2a and ribavirin in subjects with well-documented non-response or relapse after previous peginterferon alfa-2a and ribavirin treatment: interim analysis. *Hepatology* 2008;48(Suppl):1135-6A.
- Sherman 2010** Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naive genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: final results of phase 3 ILLUMINATE study. Presented at the 61st annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, MA, October 29–November 2, 2010.
- Sherman 2011** Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, Adler M, Reesink HW, Martin M, Sankoh AJ, Adda N, Kauffman RS, George S, Wright CI, Poordad F. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365(11):1014-1024.
- Sherman 2011a** Sherman KE, Sulkowski MS, Zoulim F, Alberti A, Wei LJ, Sullivan J, Martin EC, Kieffer TL, De Meyer S, Picchio G, Graham CS, Zeuzem S. Follow up of SVR durability and viral resistance in patients with chronic hepatitis C treated with telaprevir-based regimens: interim analysis of the EXTEND study. *Hepatology* 2011, 54(4 Supplement):485A, abstract number 248.
- SMC 742/11** The Scottish Medicines Consortium (SMC) Advice, telaprevir, 375mg, film-coated tablets (Incivo®) SMC No. (742/11) 04 listopada 2011.
- SMC 743/11** The Scottish Medicines Consortium (SMC) Advice, telaprevir, 375mg, film-coated tablets (Incivo®) SMC No. (743/11) 04 listopada 2011.
- Smith 2011** Smith LS, Nelson M, Naik S, Woten J. Telaprevir: an NS3/4A protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. *Ann Pharmacother*. 2011;45(5):639-648.
- Spiegel 2005** Spiegel BMR, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 2005 kwi;41(4):790-800.

- Stefanova-Petrova 2007** Stefanova-Petrova DV, Tzvetanska AH, Naumova EJ, Mihailova AP, Hadjiev EA, Dikova RP, Vukov MI, Tchernev KG. Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients. *World J. Gastroenterol* 2007;13(48):6518-6528.
- Sulkowski 2011** Sulkowski M, Dieterich D, Sherman K, et al. Interim analysis of a phase 2a double-blind study of telaprevir in combination with pegIFN-2a and RBV in HIV/HCV co-infected patients. Presented at the 18th conference on retroviruses and opportunistic infections, Boston, MA, February 27–March 2, 2011.
- Susser 2009** Susser S, Welsch C, Wang Y, et al. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus infected patients. *Hepatology* 2009; 50: 1709-18.
- Suzuki 2011** Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, et al. Influence of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir. *Hepatology*. 2011;53(2):415-421.
- TenCate 2011** TenCate V, Sainz B, Cotler SJ, Uprichard SL. Potential treatment options and future research to increase hepatitis C virus treatment response rate. *Hepat Med* 2010 paź;2010(2):125-145.
- Tungol 2011** Tungol A, Rademacher K, Schafer JA. Formulary management of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir for chronic hepatitis C virus. *J Manag Care Pharm*. 2011;17(9):685-694.
- Vermehren 2009** Vermehren J, Susser S, Karey U, Forestier N, et al. Clonal analysis of mutations selected in the NS3 protease domain of genotype 1 non-responders sequentially treated with boceprevir (SCH503034) and/or pegylated interferon-alfa-2b (peg-IFN-a-2b). *Hepatology* 2009; 50(Suppl. 4): 1040.
- Vertex Pharmaceuticals** Vertex Pharmaceuticals. 65% of People whose prior treatment for hepatitis C was unsuccessful achieved SVR (viral cure) with telaprevir-based therapy in Phase 3 REALIZE study. <http://investors.vrtx.com/releasedetail.cfm?releaseid=505239> (data ostatniego dostępu 5 stycznia 2011 r.).
- Wells 2009** Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- WHO 2010** World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD). Dostępne online pod adresem: <http://www.who.int/classifications/icd/en/> data ostatniego dostępu: 23 stycznia 2011.
- Yenice 2006** Yenice N, Mehtap O, Gumrah M, Arican N. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Turk J Gastroenterol* 2006; 17(2):94-98.
- Younossi 2012** Younossi Z, Aggarwal J, Martin M, et al. Health-related quality-of-life among genotype 1 treatment-naive chronic hepatitis c patients receiving telaprevir combination treatment: post-hoc analyses of data from the ADVANCE trial. *Journal of Hepatology*. 2012;56(2):S462-S463.
- Yu 2010** Yu CI, Chiang B-L. A new insight into hepatitis C vaccine development. *J. Biomed. Biotechnol* 2010;2010:548280.
- Zeuzem 2005** Zeuzem S, Sarrazin C, Wagner F, et al. Antiviral activity of SCH 503034, a HCV protease inhibitor, administered as monotherapy in hepatitis C genotype 1 (HCV-1) patients refractory to Pegylated interferon (PEG-IFN-alpha). *Hepatology* 2005; 42: 276A.
- Zeuzem 2011** Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Mullhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364(25):2417-2428.
- Zignego 2007** Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig Liver Dis* 2007;39(1):2-17.

Załączniki

Rozdział

IV

4.1 Pegylowany interferon

4.1.1 Opis metodyki włączonych badań – badania RCT

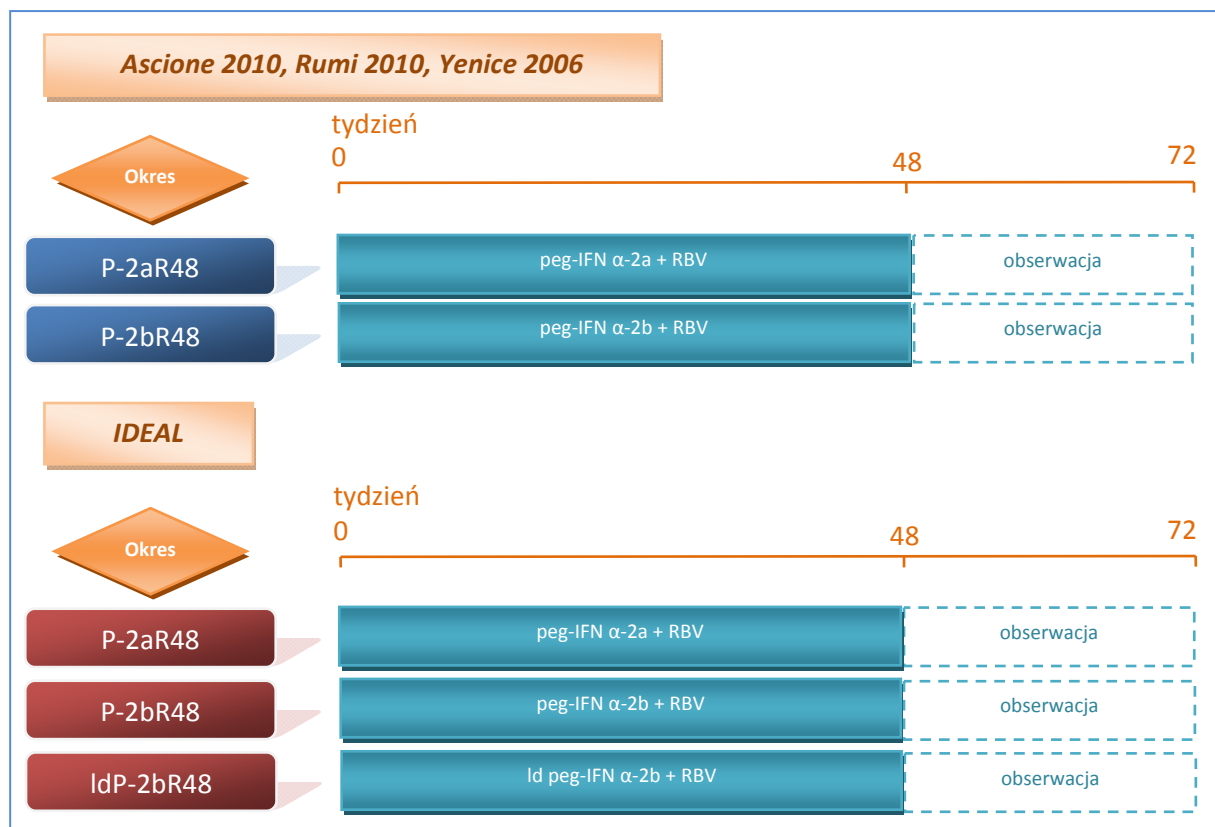
W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego ocenę efektywności klinicznej pegylowanych interferonów α -2a lub 2b (odpowiednio peg-IFN α -2a i peg-IFN α -2b) w populacji chorych zakażonych HCV-1, którzy nie otrzymali wcześniejszego leczenia, przeprowadzono w oparciu o 4 badania RCT: *Ascione 2010*, *IDEAL (Individualized Dosing Efficacy vs. Flat Dosing to Assess Optimal Pegyated Interferon Therapy)* opisane w publikacji *McHutchison 2009*, *Rumi 2010* (dodatkowe wyniki w publikacji *Prati 2012*) oraz *Yenice 2006*.

Wszystkie powyższe próby były prospektywnymi badaniami klinicznymi z randomizacją, których głównym celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania obu peg-IFN w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów zakażonych HCV, którzy nie byli leczeni z powodu tego zakażenia. W badaniu *IDEAL* dodatkowo porównywano skuteczności różnych dawek peg-IFN α -2b – standardową z mniejszą dawką tego leku (z ang. *low-dose*), podawane w skojarzeniu z rybawiryną. W próbach klinicznych *Ascione 2010* i *Rumi 2010* włączano chorych zakażonych HCV bez względu na genotyp, natomiast w *IDEAL* i *Yenice 2006* uczestniczyli wyłącznie chorzy z genotypem 1 tego wirusa.

Ze względu na fakt, że w niniejszym raporcie przeprowadzono analizę w populacji chorych z HCV-1, z badań oceniających szerszą populację wykorzystano jedynie wyniki dotyczące podgrupy pacjentów z HCV-1 (tylko w przypadku oceny bezpieczeństwa wykonanej w badaniu *Ascione 2010*, wykorzystano łączne wyniki dla grupy chorych z HCV-1 i HCV-4, ponieważ pacjenci z genotypem 4 stanowili niewielki odsetek tej grupy, 2,7%). Ponadto w przypadku próby *IDEAL* pominięto dane na temat porównań dwóch dawek pegylowanego interferonu α -2b i opisano jedynie wyniki dotyczące bezpośredniego porównania obu rodzajów peg-IFN.

Na wykresie poniżej przedstawiono w sposób szczegółowy schematy podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych w badaniach *Ascione 2010*, *IDEAL*, *Rumi 2010* i *Yenice 2006*.

Wykres 114. Schemat podawania leków w poszczególnych grupach analizowanych w próbach klinicznych Ascione 2010, IDEAL, Rumi 2010 i Yenice 2006.



We wszystkich badaniach stosowano dwa schematy leczenia, w których podawano peg-IFN α -2a (grupa P-2aR48) lub peg-IFN α -2b (grupa P-2bR48) w skojarzeniu z rybawiryną przez 48 tygodni (lub przez 24 tygodnie w przypadku chorych zakażonych HCV o genotypie 2 lub 3 w próbach *Ascione 2010* i *Yenice 2006*). Dodatkowo w próbie *IDEAL* wprowadzono trzecią grupę, IdP-2bR48, w której chorzy otrzymywali niższą od standardowej dawkę peg-IFN α -2b. Po zakończeniu terapii w każdym z badań rozpoczynano 24-tygodniowy okres obserwacji.

Ponadto autorzy wszystkich badań określili zasady modyfikacji długości okresu leczenia w zależności od skuteczności przeciwwirusowej stosowanych schematów terapeutycznych, przy czym jedynie w próbie *Rumi 2010* bezpośrednio zdefiniowano je jako kryteria przedwczesnego przerwania leczenia (z ang. *stopping rule*). Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 259. Kryteria wcześniejszego przerwania leczenia; badania *Ascione 2010*, *IDEAL*, *Rumi 2010* i *Yenice 2006*.

Kryterium	<i>Ascione 2010</i>	<i>IDEAL</i>	<i>Rumi 2010</i> (jedynie chorzy z HCV-1 lub HCV-4)	<i>Yenice 2006</i>
1	stwierdzenie wiremii w 24. tygodniu leczenia	stwierdzenie redukcji stężenia RNA HCV mniejszej niż 2 log ₁₀	stwierdzenie redukcji stężenia RNA HCV mniejszej niż 2 log ₁₀	stwierdzenie wiremii w 24. tygodniu leczenia

Kryterium	<i>Ascione 2010</i>	<i>IDEAL</i>	<i>Rumi 2010</i> (jedynie chorzy z HCV-1 lub HCV-4)	<i>Yenice 2006</i>
		w 12. tygodniu względem wartości wyjściowej	w 12. tygodniu względem wartości wyjściowej (niewłaściwa odpowiedź wirusologiczna, z ang. <i>inadequate virologic response</i>)	
2	-	stwierdzenie wiremii w 24. tygodniu leczenia	stwierdzenie wiremii w 24. tygodniu u chorych, którzy uzyskali zmniejszenie stężenia RNA HCV większe niż $2 \log_{10}$ w 12. tygodniu względem wartości wyjściowej	-

Autorzy próby *Rumi 2010* stosowali 2 kryteria przerywania leczenia (*stopping rules*) – w 12. i 24. tygodniu leczenia, przy czym dotyczyły one wyłącznie chorych zakażonych genotypem 1 lub 4 wirusa HCV. Ponadto wiadomo również, że w badaniach *Ascione 2010* i *IDEAL* w przypadku zastosowania powyższych reguł przerywania leczenia stwierdzano odpowiednio brak odpowiedzi (z ang. *nonresponse*) lub niepowodzenie leczenia (z ang. *treatment failure*).

Głównym punktem końcowym wszystkich odnalezionych prób była ocena skuteczności dwulekowej terapii (peg-IFN + rybawiryna), którą przeprowadzono na podstawie analizy odsetka pacjentów, u których wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR, z ang. *sustained virologic response*). Została ona zdefiniowana jako niewykrywalne stężenie RNA HCV po upływie 24 tygodni po zakończeniu leczenia.

Badanie *IDEAL* było wieloośrodkową próbą przeprowadzoną w 118 placówkach badawczych na terenie Stanów Zjednoczonych. Pozostałe próby zrealizowano w jednym ośrodku we Włoszech (*Ascione 2010, Rumi 2010*) oraz Turcji (*Yenice 2006*).

Badania miały na celu oszacowanie różnic pomiędzy terapiami opartymi na dwóch różnych rodzajach interferonów (peg-IFN α -2a i peg-IFN α -2b) – zakładały wykazanie wyższości jednego ze schematów terapii (hipoteza *superiority*). W próbie *IDEAL* zaznaczono, że zakładano wyższość standardowej dawki peginterferonu α -2b nad zmniejszoną dawką tego leku (*low dose*) oraz standardowej dawki peginterferonu α -2b nad peginterferonem α -2a.

Charakterystykę badań *Ascione 2010, IDEAL, Rumi 2010* i *Yenice 2006* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 260. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności klinicznej peg-IFN; populacja nieleczonych chorych; badania Ascione 2010; IDEAL, Rumi 2010, Yenice 2006.

Badanie	RCT	Założenia metodyczne	Zaślepienie	Okres obserwacji	Grupa kontrolna	Punktacja Jadad	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
Ascione 2010	Tak	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>)	brak	24 lub 48 tygodni leczenia [^] + 24 tygodnie obserwacji	peg-IFN α-2b vs peg-IFN α-2a	3 (R2; B0; W1)	IIA	1	bd.
IDEAL (McHutchinson 2009)	Tak	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>)	brak*	48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji	peg-IFN α-2b vs peg-IFN α-2a vs ldpeg-IFN α-2b ^{^^}	3 (R2; B0; W1)	IIA	118	Schering-Plough
Rumi 2010	Tak	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>)	brak	24 lub 48 tygodni leczenia [^] + 24 tygodnie obserwacji	peg-IFN α-2a vs peg-IFN α-2b	3 (R2; B0; W1)	IIA	1	Schering-Plough, Roche, Novartis, Vertex
Yenice 2006	Tak	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>)	brak	24 lub 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji	peg-IFN α-2a vs peg-IFN α-2b	2 (R1; B0; W1)	IIA	1	bd.

* zaślepienie dotyczyło standardowej i zmniejszonej dawki peg-IFN α-2b;

[^] okres leczenia chorych zakażonych HCV o geotypie 1 lub 4 wynosił 48 tygodni a w przypadku genotypów 2 lub 3 był równy 24 tygodnie (ale w raporcie nie opisywano wyników dla chorych z genotypem 2 lub 3);

^{^^} mniejsza od standardowej dawka peg-IFN α-2b (z ang. *low-dose*).

W próbie *IDEAL* proces randomizacji wykonano za pomocą interaktywnego systemu głosowego, w wyniku którego pacjentów przydzielano w stosunku 1:1:1 do jednej z trzech grup terapeutycznych: P-2aR48, P-2bR48 lub ldP-2bR48. Zastosowanymi czynnikami stratyfikacyjnymi były stężenie RNA HCV (≤ 600000 IU/mm³ vs > 600000 /mm³) i rasa (czarna vs inna niż czarna). Również w pozostałych badaniach (*Ascione 2010*, *Rumi 2010* i *Yenice 2006*) przeprowadzano losowy przydział chorych do jednej z dwóch grup: P-2aR48 lub P-2bR48 (w których administrowano odpowiednio peg-IFN α-2a lub 2b, oba w skojarzeniu z RBV). W próbach *Rumi 2010* i *Ascione 2010* podano dodatkowo informację, że proces randomizacji przeprowadzano na podstawie generowanych komputerowo list alokacyjnych, w pierwszym badaniu zaznaczono, że czynnikiem stratyfikacyjnym był genotyp HCV.

Wszystkie włączone próby były badaniami otwartymi – w żadnym nie utrzymywano zaślepienia w stosunku do porównywanych terapii pegylovanymi interferonami. Tylko w badaniu *IDEAL* wpro-

wadzone zaślepienie dotyczące dawki peg-IFN α -2b, zarówno w stosunku do pacjentów, jak i personelu medycznego.

Szczegółowe informacje na temat przepływu chorych zamieszczono w dwóch badaniach: *IDEAL* i *Rumi 2010*. W badaniu *IDEAL* skryning przeprowadzono w obrębie 4469 pacjentów, jednakże 1038 z nich nie spełniało kryteriów włączenia, 215 odmówiło udziału w badaniu, 92 pacjentów utracono z obserwacji, w przypadku 38 odnotowano brak zgodności z protokołem, a u 3 chorych na tym etapie próby wystąpiły działania niepożądane. Z tego względu w randomizacji uczestniczyło 3070 chorych, a do populacji ITT włączano włączono tych, którzy dodatkowo otrzymali przynajmniej jedną dawkę leków. Pełen okres 48-tygodniowej terapii ukończyło 1654 (54%) chorych. Kryterium przedwczesnego zakończenia leczenia zastosowano u 830 (27%) pacjentów, których w końcowej analizie uwzględniono jako nieodpowiadających na leczenie (z ang. *treatment failure*). W dalszej kolejności terapię przerywano z powodu wystąpienia działań niepożądanych u 362 (12%) pacjentów oraz z innych powodów u 224 (7%) chorych. Z kolei w badaniu *Rumi 2010* spośród 447 pacjentów poddanych randomizacji, przynajmniej jedną dawkę leków otrzymało 431 uczestników badania (populacja ITT). Terapię przerywano łącznie u 119 (28%) pacjentów – najczęściej z powodu wystąpienia kryterium przerwania leczenia, zastosowanego w przypadku 78 (18%) pacjentów. Działania niepożądane były przyczyną zakończenia przerwania terapii dodatkowo u 33 (8%) chorych, 3 (< 1%) pacjentów zrezygnowało z innych powodów a 3 (< 1%) utracono z obserwacji. Dodatkowo dwóch pacjentów (< 1%) wycofało zgodę na udział w badaniu. Z kolei autorzy próby *Ascione 2010* podali jedynie informację, że spośród 408 pacjentów poddanych skryningowi do badania włączono 320 (78%) oraz żadnego chorego nie utracono z obserwacji. Ponadto wiadomo, że w badaniu *Yenice 2006* w randomizacji wzięło udział 80 pacjentów, jednakże sześciu chorych łącznie w obu analizowanych grupach przerwało leczenie z powodu wystąpienia pancytopenii (n = 5) lub głębokiej niedokrwistości (n = 1); podano również, że jeden chory został utracony z obserwacji, co stanowi niezgodność z całkowitą liczbą chorych, przerywających leczenie. W końcowej analizie uwzględniono 74 chorych (po 37 w każdej grupie), którzy ukończyli 48-tygodniowe leczenie i otrzymywali pełne dawki leków. W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowy opis przepływu chorych w badaniach *IDEAL* i *Rumi 2010*.

Tabela 261. Opis utraty pacjentów w badaniu *IDEAL*.

Przebieg chorych w badaniu <i>IDEAL</i>	Ogółem	peg-IFN α -2b	Idpeg-IFN α -2a	peg-IFN α -2a
Skryning: 4469 → Randomizacja: 3083 → Poddani leczeniu: 3070				
Chorzy poddani leczeniu	3070	1019	1016	1035
Przedwczesne zakończenie leczenia	1416 (46,1%*)	bd.	bd.	bd.

Przeptyw chorych w badaniu <i>IDEAL</i>	Ogółem	peg-IFN α-2b	Idpeg-IFN α-2a	peg-IFN α-2a
• z powodu działań niepożądanych	830 (27,0%*)	-	-	-
• niepowodzenie leczenia	362 (11,8%*)	-	-	-
• z innych przyczyn	224 (7,3%*)	-	-	-
Ukończenie leczenia	1654 (53,9%*)	540 (53,0%*)	493 (48,5%*)	621 (60,0%*)
Włączenie do okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	2687 (87,5%*)	892 (87,5%*)	882 (86,8%*)	913 (88,2%*)
Przedwczesne zakończenie okresu obserwacji	270 (10,0%*)	bd.	bd.	bd.
• utrata z obserwacji	163 (6,1%*)	-	-	-
• z powodu działań niepożądanych	9 (0,3%*)	-	-	-
• z innych przyczyn	98 (3,6%*)	-	-	-
Ukończenie pełnego okresu obserwacji	2417 (90,0%*)	812 (91,0%*)	779 (88,3%*)	826 (93,7%*)
Chorzy nie oceniani podczas okresu obserwacji (<i>never entered follow-up</i>)	383 (12,5%*)	bd.	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 262. Opis utraty pacjentów w badaniu *Rumi 2010*.

Przeptyw chorych w badaniu <i>Rumi 2010</i>	peg-IFN α-2a	peg-IFN α-2b
Skrining: 473 → Randomizacja: 447		
Chorzy poddani randomizacji	223	224
Chorzy poddani leczeniu	212 (95,1%*)	219 (97,8%*)
Przedwczesne zakończenie leczenia	46 (20,6%*)	73 (32,6%*)
• z powodu działań niepożądanych	16 (7,2%*)	17 (7,6%*)
• spełnienie „reguły przerywania leczenia” (<i>met stoppin rule</i>)	28 (12,6%*)	50 (22,3%*)
• utrata z obserwacji	1 (0,4%*)	2 (0,9%*)
• wycofanie zgody	0 (0%)	2 (0,9%*)
• z innych przyczyn	1 (0,4%*)	2 (0,9%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Trzy opisywane próby kliniczne (*Ascione 2010*, *IDEAL*, *Rumi 2010*) odznaczały się średnią jakością i z uwagi na brak zaślepienia uzyskały 3 punkty w skali Jadad. Badanie *Yenice 2006* otrzymało 2 punkty, ponieważ oprócz braku zaślepienia, nie przedstawiono również opisu procesu randomizacji.

Sponsorem badania *IDEAL* była firma Schering-Plough a próby *Rumi 2010* dodatkowo Roche, Novartis i Vertex. Natomiast autorzy prób *Ascione 2010* i *Yenice 2006* nie podali żadnej informacji na temat finansowania.

4.1.2 Charakterystyka ocenianej populacji

Populację wszystkich opisywanych badań stanowili pacjenci zakażeni HCV, którzy nie byli wcześniej leczeni z powodu tego zakażenia. Jedynie w badaniach *IDEAL* i *Yenice 2006* podano informację, że włączano chorych z HCV o genotypie 1. Autorzy pierwszej wymienionej próby oraz badania *Ascione 2010* włączali pacjentów ≥ 18 roku życia, z kolei w badaniu *Rumi 2010* zastosowano dodatkowo górną granicę wieku wynoszącą 70 lat. We wszystkich badaniach (*Ascione 2010*, *IDEAL*, *Rumi 2010*, *Yenice 2006*) włączano chorych z wykrywalnym stężeniem RNA HCV (w *Yenice 2006* potwierdzony za pomocą ilościowego testu PCR czasu rzeczywistego), wymagano również, aby chorzy mieli wykonaną biopsję wątroby, odpowiednio w trakcie 1-3 lat przed rozpoczęciem badania. W badaniu *Ascione 2010* u pacjentów odmawiających biopsji oraz z przeciwwskazaniami do jej wykonania, ocena marskości wątroby wykonywana była na podstawie testów laboratoryjnych, USG wątroby i śledziony, a także endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego. W próbie *Yenice 2006* kwalifikowano pacjentów ze zwłóknieniem wątroby ocenionym na > 1 . stadium według skali Knodell. Do próby *IDEAL* kwalifikowano chorych z wyrównaną chorobą wątroby z powodu przewlekłego zakażenia HCV.

Jednym z kryteriów włączenia w badaniach *Ascione 2010* i *Rumi 2010* była podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej powyżej GGN, w pierwszym zaznaczono, że musiała utrzymywać się przez co najmniej 6 miesięcy. Z kolei autorzy próby *Yenice 2006* włączali chorych zarówno z prawidłową lub podwyższoną aktywnością transaminaz.

We wszystkich badaniach wprowadzono dodatkowo wymagania dotyczące minimalnego stężenia hemoglobiny, które wynosiły 12 g/dl dla kobiet i 13 g/dl dla mężczyzn, a w *Ascione 2010* stężenie Hb u wszystkich pacjentów musiało wynosić > 12 g/dl. Z prób *Ascione 2010* i *Rumi 2010* wykluczano chorych z nieprawidłowym stężeniem kreatyniny w surowicy (w drugim zaznaczono, że musiało ono być nie większe niż $1,5 \times$ GGN), a w *Yenice 2006* także z nieprawidłowym stężeniem bilirubiny i albuminy. W każdym z badań przedstawiono kryteria dotyczące wartości parametrów laboratoryjnych, wymagano aby liczba neutrofilów była $\geq 1,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, liczba płytek krwi $\geq 70-100 \times 10^3/\text{mm}^3$ (w zależności od badania), a liczba leukocytów nie mniejsza niż 2,5 lub $3 \times 10^3/\text{mm}^3$ (odpowiednio w *Rumi 2010* i *Yenice 2006*).

Ponadto w próbie *Ascione 2010* wymagano, aby pacjenci w trakcie badania oraz 6 miesięcy po jego zakończeniu stosowali powszechnie akceptowalne metody antykoncepcji, a dodatkowo u kobiet przed włączeniem wykluczano obecność ciąży. Chorzy musieli powstrzymać się od spożywania alkoholu przez co najmniej 6 miesięcy.

Z wszystkich badań wykluczano pacjentów zakażonych HIV, do prób *Yenice 2006*, *IDEAL* i *Ascione 2010* nie kwalifikowano także pacjentów z HBV, a w pierwszym z nich także z HDV.

Ponadto czynnikami uniemożliwiającymi uczestnictwo w badaniach *Ascione 2010*, *Rumi 2010* i *IDEAL* była choroba wątroby o innej przyczynie. Z prób *Ascione 2010* i *Yenice 2006* wykluczano pacjentów z nowotworami, a z *Rumi 2010* z chorobami autoimmunologicznymi. Ponadto do badań *Ascione 2010* i *Yenice 2006* nie włączano pacjentów z chorobami towarzyszącymi związanymi z sercem i układem oddechowym, a w pierwszym z nich również z nerkami. Dodatkowo w badaniach *IDEAL* i *Ascione 2010* zaznaczono, że nie włączano pacjentów ze źle kontrolowaną cukrzycą i odpowiednio z patologiczną otyłością (masa ciała > 125 kg) i ostrym nadciśnieniem tętniczym z zaburzeniami funkcjonowania naczyń krwionośnych (w tym z retinopatią). Pacjenci z wodobrzuszem lub krwawieniem z żyłaków przełyku nie mogli wziąć udziału w próbie *Yenice 2006*. Dodatkowo autorzy opisywanych badań w kryteriach wykluczenia uwzględnili depresję, jak również inne ciężkie zaburzenia psychiczne (*Ascione 2010*, *IDEAL*) oraz psychozy i próby samobójcze w wywiadzie (*Yenice 2006*). Do badania *IDEAL* nie kwalifikowano również chorych, którzy nadużywali substancji czynnych, a do *Yenice 2006* osób stosujących leki przeciwdepresyjne lub środki uspokajające przez > 3 miesiące. Natomiast z udziału w próbie *Rumi 2010* dyskwalifikowano pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania rybawiryny lub interferonu.

W poniższej tabeli zestawiono charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do badań *Ascione 2010*, *IDEAL*, *Rumi 2010* i *Yenice 2006*.

Tabela 263. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań z randomizacją w zależności od grupy terapeutycznej; populacja nieleczonych chorych; badania Ascione 2010, IDEAL, Rumi 2010 i Yenice 2006.

Badanie	Grupa	Liczba chorych (ITT)	Średni wiek (SD) w latach	Średnia masa ciała (SD) w kg	Liczba mężczyzn (%)	Średnie stężenie RNA HCV (SD) [\log_{10} IU/ml]	Liczba chorych ze stężeniem RNA HCV $> 6 \times 10^5$ IU/ml (%)	Stadium zwłóknienia wątroby (%)	Podtyp HCV-1 n (%) ^{&}
Ascione 2010	P-2aR48	160	51,3 (10,3)	70,4 (10,6)	81 (50,6%)	5,76 (2,57; 6,93) [@]	84 (52,5) ^{&&}	33 (20,6%) [§]	1: 89 (55,6%) 2: 49 (30,6%) 3: 18 (11,3%) 4: 4 (2,50%)
	P-2bR48	160	48,9 (11,3)	69,9 (10,7)	94 (58,8%)	5,78 (2,30; 7,03) [@]	93 (58,1) ^{&&}	26 (16,3%) [§]	1: 92 (57,5%) 2: 50 (31,5%) 3: 17 (10,6%) 4: 1 (0,62%)
	łącznie	320	50,2 (10,9)	70,0 (10,7)	175 (54,7%)	5,78 (2,30; 7,03) [@]	177 (55,3) ^{&&}	59 (18,4%) [§]	1: 181 (56,6%) 2: 99 (30,9%) 3: 35 (10,9%) 4: 5 (1,6%)
IDEAL	P-2aR48	1035	47,6 (8,2)	82,8 (16,6)	613 (59,2%)	6,34 (0,64)	852 (82,3%)	110 (10,6%) [^]	1: 4 (0,4%) 1a: 634 (61,3%) 1b: 374 (36,1%) 1a/1b: 23 (2,2%)
	P-2bR48	1019	47,5 (7,8)	84,0 (16,5)	613 (60,2%)	6,32 (0,69)	836 (82,0%)	111 (10,9%) [^]	1: 2 (0,2%) 1a: 648 (63,6%) 1b: 353 (34,6%) 1a/1b: 16 (1,6%)
	IdP-2bR48	1016	47,5 (8,1)	83,4 (15,8)	607 (59,7%)	6,32 (0,70)	830 (81,7%)	107 (10,5%) [^]	1: 2 (0,2%) 1a: 637 (62,7%) 1b: 358 (35,2%) 1a/1b: 19 (1,9%)
	łącznie	3070	bd.	83,4	1833 (59,7%)*	bd.	2518 (82,0%)*	328 (10,7%)* [^]	1: 8 (0,3%)* 1a: 1919 (62,5%)* 1b: 1085 (35,3%)* 1a/1b: 58 (1,9%)*

Badanie	Grupa	Liczba chorych (ITT)	Średni wiek (SD) w latach	Średnia masa ciała (SD) w kg	Liczba mężczyzn (%)	Średnie stężenie RNA HCV (SD) [\log_{10} IU/ml]	Liczba chorych ze stężeniem RNA HCV $> 6 \times 10^5$ IU/ml (%)	Stadium zwłóknienia wątroby (%)	Podtyp HCV-1 n (%) ^{&}
<i>Rumi 2010</i> ^{^^}	P-2aR48	91	54,8 (10,8)	71,5 (13,2)	50 (55%)	bd.	56 (62%) ^{\$\$}	bd.	91 (100%)
	P-2bR48	87	53,9 (12,6)	68,2 (12,2)	43 (49%)	bd.	58 (67%) ^{\$\$}	bd.	87 (100%)
	Łącznie	178	bd.	bd.	93 (52,2%)*	bd.	114 (64,0%) ^{\$\$*}	bd.	178 (100%)*
<i>Yenice 2006</i>	P-2aR48	37	48,2 dla mężczyzn; 50,9 dla kobiet	bd.	13 (35%*)	bd.	bd.	bd.	1a: 7 (19%*) 1b: 28 (76%*) 1c: 2 (5%*)
	P-2bR48	37	50,8 dla mężczyzn; 50,85 dla kobiet	bd.	10 (27%*)	bd.	bd.	bd.	1a: 2 (5%*) 1b: 35 (95%*) 1c: 0 (0%)*
	Łącznie	74	bd.	bd.	23 (31%)*	bd.	bd.	bd.	1a: 9 (12%*) 1b: 63 (85%*) 1c: 2 (3%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane dotyczą chorych, którzy uzyskali 4 lub 5 punktów w 5-punktowej skali Metavir;

^{^^} włączano chorych zakażonych HCV o genotypach 1, 2, 3 lub 4 obecnych odpowiednio u 178/431 (41,3%), 143/431 (33,2%), 66/431 (15,3%) i 44/431 (10,2%); przedstawiono charakterystykę wyjściową dla całej populacji, jak również z podziałem na genotyp; w tabeli zamieszczono dane dla grupy chorych z HCV-1;

[&] do badania *Ascione 2010* włączano pacjentów z różnymi genotypami wirusa HCV; podano dane na temat częstości występowania poszczególnych genotypów HCV;

^{&&} podano liczbę i odsetek chorych z wyjściowym stężeniem RNA HCV $> 5 \times 10^5$ IU/ml;

[@] mediana (zakres);

[§] chorzy z marskością wątroby;

^{\$\$} podano liczbę i odsetek chorych z wyjściowym stężeniem RNA HCV $\geq 6 \times 10^5$.

Autorzy badań *Ascione 2010*, *IDEAL* i *Rumi 2010* nie odnotowali statystycznie istotnych różnic między poszczególnymi grupami w charakterystykach wyjściowych, jedynie w próbie *Yenice 2006* nie przedstawiono żadnych informacji na ten temat.

Największą grupę chorych analizowano w badaniu *IDEAL* – populację ITT stanowiło 3070 pacjentów. Drugą co do wielkości próbą było badanie *Ascione 2010* (320 chorych) a następnie *Rumi 2010* (178). Najmniejszą populację oceniano w badaniu *Yenice 2006*, w której uwzględniono 74 chorych. W czterech próbach oceniano łącznie 3642 pacjentów, spośród których 1323 otrzymywało peg-IFN α -2a, natomiast peg-IFN α -2b w standardowej dawce podawano 1303 chorym. Zmniejszoną dawkę tego leku stosowano w leczeniu 1016 chorych w grupie IdP-2bR48 w badaniu *IDEAL*.

W trzech opisywanych badaniach (*Ascione 2011*, *IDEAL*, *Rumi 2010*) zarówno wiek (około 50 lat), jak również proporcja płci były zbliżone – odsetek mężczyzn wynosił około 55-60%. Natomiast do próby *Yenice 2006* włączono więcej kobiet niż mężczyzn (31%). Ponadto wiadomo, że średni wiek mężczyzn i kobiet był porównywalny i w zależności od grupy wynosił około 48-51 lat oraz 61 (82%) pacjentów miało ponad 40 lat.

Do prób *IDEAL* i *Yenice 2006* włączano jedynie pacjentów ze stwierdzonym zakażeniem HCV-1, podczas gdy w pozostałych próbach (*Ascione 2010*, *Rumi 2010*) oceniano chorych z HCV o różnych genotypach (1, 2, 3 lub 4). W wszystkich opisywanych badaniach przedstawiono charakterystyki wyjściowe pacjentów z HCV-1, z wyjątkiem *Ascione 2010*, w którym zamieszczono dane dotyczącej całej populacji ze wszystkimi genotypami wirusa.

W badaniu *IDEAL* najczęściej występował podtyp 1a wirusa HCV-1 – obecny u 63% a następnie 1b stwierdzony w przypadku 35% pacjentów. Z kolei w badaniu *Yenice 2006* częstość powyższych podtypów była odwrotna, wystąpiły one odpowiednio u 85% i 12% chorych. Ponadto u 58 (1,9%) chorych w pierwszym z wymienionych badań odnotowano równoczesne zakażenie odmianami HCV 1a i 1b, u 0,3% pacjentów podtyp HCV nie był możliwy do określenia, natomiast w *Yenice 2006* 3% chorych miało HCV-1c. Z kolei w próbie *Ascione 2010* odsetek chorych z HCV-1 był największy i wyniósł około 57%. W dalszej kolejności stwierdzano zakażenie HCV-2 i HCV-3, odpowiednio u około 31% i 11% pacjentów. Najmniej chorych było zakażonych HCV-4 (1,6%). Również do badania *Rumi 2010* włączano najczęściej pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 1 (41,3%), natomiast częstość występowania pozostałych genotypów wirusa (2, 3, i 4) wynosiła odpowiednio 33,2%, 15,3% oraz 10,2%.

Zwłóknienie wrotne z licznym przegrodowym bez lub z obecną marskością stwierdzono u około 11% chorych uczestniczących w badaniu *IDEAL* (3 lub 4 punkty w skali Metavir). Z kolei w próbie *Ascione*

2010 marskość wątroby diagnozowano u około co piątego chorego (18,4%). W pozostałych badaniach nie przedstawiono takich danych.

Średnie stężenie RNA HCV chorych rozpoczynających leczenie w obu grupach w badaniu *IDEAL* wynosiło około $6 \log_{10}$ IU/ml, natomiast w próbie *Ascione 2010* zbliżone stężenie odnotowano u co najmniej połowy pacjentów (mediana: 5,78 [zakres: 2,30; 7,03] \log_{10} IU/ml). Dodatkowo 82% oraz ponad połowa chorych (55,3%) charakteryzowała się wyjściowym stężeniem RNA wirusa wynoszącym odpowiednio $> 5 \times 10^5$ IU/ml (*Ascione 2010*) i $> 6 \times 10^5$ IU/ml (*IDEAL*), podczas gdy w próbie *Rumi 2010* odsetek chorych z co najmniej takim stężeniem ($\geq 6 \times 10^5$ IU/ml) był równy 64%.

4.1.3 Opis interwencji

We wszystkich badaniach porównywano dwa rodzaje pegylowanych interferonów: peg-IFN α -2a i peg-IFN α -2b, podawanych raz w tygodniu w standardowych dawkach wynoszących odpowiednio 180 μ g oraz 1,5 μ g na kg masy ciała. Dodatkowo w próbie *IDEAL* w celu porównania różnych dawek peg-IFN α -2b wprowadzono schemat leczenia z mniejszą od standardowej dawką tego leku wynoszącą 1,0 μ g/kg m. c./tydz. Oba leki stosowano w skojarzeniu z rybawiryną, której dawka było zależna od masy ciała chorego, jak również od rodzaju pegylowanego interferonu (w badaniach *IDEAL*, *Rumi 2010* i *Yenice 2006*). Dla peg-IFN α -2b wynosiła ona 1000 lub 1200 mg/dzień (dla masy ciała odpowiednio < 75 kg i ≥ 75 kg), natomiast w przypadku peg-IFN α -2b była równa 800-1200 mg/dzień (w próbie *IDEAL* do 1400 mg/dzień). Ponadto w badaniu tym z uwagi na brak wytycznych FDA (z ang. *Food and Drug Administration*) w momencie rozpoczęcia badania dotyczących dawkowania rybawiryny stosowanej w skojarzeniu z peg-IFN α -2b, dawkę określano w taki sposób, aby wszyscy pacjenci niezależnie od przyjmowanego otrzymywali dziennie średnio 13,2 (SD: 2) mg leku na kilogram masy ciała. Z kolei w próbie *Ascione 2010* rybawirynę stosowano w całkowitej dawce wynoszącej 1000-1200 mg/dzień.

Okres leczenia pacjentów z HCV-1 we wszystkich badaniach (a w próbach *Ascione 2010* i *Rumi 2010* dodatkowo chorych z HCV-4) wynosił 48 tygodni. Natomiast w przypadku pacjentów zakażonych HCV o genotypie 2 lub 3 (*Ascione 2010*, *Rumi 2010*) dwulekową terapię stosowano przez 24 tygodnie. Bez względu na genotyp wirusa po zakończeniu (lub przerwaniu) leczenia rozpoczynano 24-tygodniowy okres obserwacji.

Szczegółowy opis dotyczący schematów leczenia stosowanych w poszczególnych grupach terapeutycznych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 264. Szczegółowy opis interwencji w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej peg-IFN; populacja chorych wcześniej nieleczonych; badania Ascione 2010, IDEAL, Rumi 2010 i Yenice 2006.

Badanie	Liczba grup	Interwencja	Komparator
Ascione 2010	2	<u>P-2aR48:</u> peg-IFN α -2a 180 μ g 1 \times w tygodniu (Pegasys, Hoffmann-LaRoche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Copegus, Hoffmann-LaRoche) [24 lub 48 tygodni**]	<u>P-2bR48:</u> peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg masy ciała 1 \times w tygodniu (Pegintron, Schering-Plough) + rybawiryna 800-1400 mg 1 \times dziennie* (Rebetol, Schering-Plough) [24 lub 48 tygodni**]
		<u>P-2aR48:</u> peg-IFN α -2a 180 μ g 1 \times w tygodniu + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* [48 tygodni]	<u>P-2bR48:</u> peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg masy ciała 1 \times w tygodniu + rybawiryna 800-1400 mg 1 \times dziennie* [48 tygodni]
Rumi 2010	2	<u>P-2aR48:</u> peg-IFN α -2a 180 μ g 1 \times w tygodniu (Pegasys, Roche) + rybawiryna 1000 lub 1200 mg 1 \times dziennie* (Rebetol, Schering Plough) [24 lub 48 tygodni**]	<u>P-2bR48:</u> peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg masy ciała 1 \times w tygodniu (Pegintron, Schering Plough) + rybawiryna 800-1200 mg 1 \times dziennie* (Rebetol, Schering Plough) [24 lub 48 tygodni**]
		<u>IdP-2bR48[^]:</u> peg-IFN α -2b 1,0 μ g/kg masy ciała 1 \times w tygodniu + rybawiryna 800-1400 mg 1 \times dziennie* [48 tygodni]	(same as above)
Yenice 2006	2	<u>P-2aR48:</u> peg-IFN α -2a 180 μ g 1 \times w tygodniu + rybawiryna 800-1200 mg 1 \times dziennie* [48 tygodni]	<u>P-2bR48:</u> peg-IFN α -2b 1,5 μ g/kg masy ciała 1 \times w tygodniu + rybawiryna 800-1200 mg 1 \times dziennie* [48 tygodni]

* dawka zależna od masy ciała chorego;

** okres leczenia chorych zakażonych HCV o geotypie 1 lub 4 wynosił 48 tygodni, a w przypadku genotypów 2 lub 3 był równy 24 tygodnie;

[^] grupa z mniejszą dawką peg-IFN α -2b porównywana ze standardową dawką leku w grupie P-2bR48.

Autorzy wszystkich opisywanych badań przedstawili informacje na temat sposobu modyfikacji leczenia w celu kontroli działań niepożądanych. W próbach *Ascione 2010*, *IDEAL* i *Rumi 2010* redukcję dawki peg-IFN stosowano w przypadku stwierdzenia liczby neutrofilów $< 750/\text{mm}^3$, natomiast gdy ich liczba spadła $< 500/\text{mm}^3$ – zakańczano podawanie peg-IFN. W badaniach *Ascione 2010* i *Rumi 2010* dawki redukowano również, gdy liczba płytek krwi wynosiła $< 50000/\text{mm}^3$ (koniec terapii w momencie spadku ich liczby $< 25000/\text{mm}^3$). W badaniu *Rumi 2010* dawkę peg-IFN α -2a zmniejszono z 180 do 135 μ g/tydz. a peg-IFN α -2b z 1,5 do 1,0 μ g/kg m. c., a w próbie *Ascione 2010* redukcja dawek peg-IFN wynosiła 25% lub całkowicie przerywano leczenie. Również dawkę rybawiryny poddawano modyfikacji. W badaniach *Ascione 2010*, *IDEAL*, *Rumi 2010* i *Yenice 2006* u wszystkich chorych wyjściową dawkę dzienną zmniejszono o 200 mg (w ostatnim badaniu podano, że dawka była redukowana do

600 mg u pacjentów bez problemów z sercem), gdy stężenie hemoglobiny wynosiło < 10 g/dl (lub w próbie *Ascione 2010* gdy zmniejszenie stężenia Hb wynosiło ≥ 3 g/dl), natomiast lek całkowicie wycofywano z terapii w przypadku spadku stężenia < 8,5 g/dl (w badaniu *IDEAL* w takim wypadku przerywano także podawanie peg-IFN). W próbie *IDEAL* w celu kontroli innych działań niepożądanych stosowano dodatkowo redukcję dawki rybawiryny w zależności od leku skojarzonego, w przypadku peg-IFN α -2a zmniejszano ją do 600 mg/dzień, natomiast w równoległej terapii z peg-IFN α -2b wprowadzano redukcję dwustopniową – najpierw wynosiła ona 200 mg (u chorych otrzymujących lek w wyjściowej dawce wynoszącej 800-1200 mg/dzień) lub 400 mg (w przypadku wyjściowej dawki 1400 mg/dzień), a następnie o kolejne 200 mg. W badaniu *IDEAL* możliwe był ponowne zwiększenie dawek leków w przypadku wzrostu liczby neutrofilów $\geq 750/\text{mm}^3$ lub stężenia hemoglobiny ≥ 10 g/dl, podczas gdy w próbie *Yenice 2006* zaznaczono, że po wprowadzeniu redukcji dawki rybawiryny chorym podawano stabilne dawki tego leku do końca leczenia.

Informacje na temat stosowania innych leków skojarzonych przedstawiono w badaniach *IDEAL*, *Rumi* oraz *Ascione 2010*. W pierwszym z wymienionych prób dozwolone było podawanie środków stymulujących erytrocyty, ale dopiero po redukcji dawki rybawiryny. Natomiast w badaniu *Rumi 2010* w celu kontroli niedokrwistości 2. stopnia lub neutropenii 3. stopnia podawano odpowiednio erytropoetynę w dawce 40000 IU/tydz. lub środki stymulujące kolonie neurocytów (G-CSF, z ang. *granulocyte colony stimulating factor*) w dawce 30 MU/tydz. Leki te mogły być stosowane tylko u chorych z zaawansowanym włóknieniem wątroby od stycznia 2006 roku (zgodnie z zaleceniami *Italian National Health System*). Natomiast w próbie *Ascione 2010* zarówno stosowanie erytropoetyny, jak również G-CSF były zabronione w protokole (zgodnie z wytycznymi *National Health System*). Jednakże na końcu badania dozwolono ich stosowanie u chorych wykazujących odpowiedź na leczenie (w celu jej utrzymania). Należy nadmienić, że u żadnego pacjenta nie było konieczne zastosowanie tych preparatów.

Tylko w badaniu *Ascione 2010* podano informacje dotyczące stosowania się do zaleceń lekarskich (z ang. *compliance*). Ocena tego punktu końcowego była wykonywana była zgodnie z regułą „80/80/80”, odnoszącą się do rzeczywistej liczby przyjętych dawek peg-IFN i rybawiryny w stosunku do dawek zaplanowanych oraz długości okresu leczenia. Chorych w obu grupach (P-2aR48 i P-2bR48), którzy otrzymali $\geq 80\%$ zaplanowanych dawek obu leków w czasie wynoszącym $\geq 80\%$ zaplanowanego okresu leczenia, uznawano za stosujących się do zaleceń. *Compliance* wynosiło 46,2% i 21,5% odpowiednio w grupach P-2aR48 i P-2bR48 (u pacjentów z HCV o genotypie 1 lub 4).

4.1.4 Skuteczność kliniczna – badania RCT

Porównanie skuteczności dwóch rodzajów pegylowanych interferonów (α -2a i α -2b) podawanych w skojarzeniu z rybawiryną chorych z HCV-1, wcześniej nieleczonych, wykonano na podstawie 4 badań RCT: *Ascione 2010*, *IDEAL* (opisane w publikacji *McHutchison 2009*), *Rumi 2010* i *Yenice 2006*.

W badaniu *IDEAL* dodatkowo porównywano ze sobą standardową i niższą dawkę peg-IFN α -2b, jednak takie porównanie nie stanowiło celu niniejszego raportu, więc nie przedstawiano jego wyników.

We wszystkich badaniach głównym punktem końcowym była ocena skuteczności leczenia na podstawie odsetka chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR, z ang. *sustained virological response*), którą zdefiniowano jako niewykrywalne stężenie RNA HCV utrzymujące się po 24 tygodniach od zakończenia terapii. Ponieważ wyniki uzyskane z badań porównujących dwa rodzaje peg-IFN posłużyły do wykonania porównania pośredniego, przedstawiono tylko te z nich, które dotyczyły punktów końcowych wykorzystanych w tym porównaniu – czyli dane dotyczące odsetka chorych uzyskujących SVR.

W badaniach *Ascione 2010*, *IDEAL* i *Rumi 2010* analizę skuteczności przeprowadzono w obrębie populacji ITT, do której włączono chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leków. Natomiast w publikacji *Yenice 2006* podano informację, że wszelkie analizy przeprowadzono u chorych, którzy otrzymywali pełne dawki ocenianych leków przez 48 tygodni.

4.1.4.1 Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR)

We wszystkich włączonych próbach klinicznych (*Ascione 2010*, *IDEAL*, *Rumi 2010*, *Yenice 2006*) przedstawiono odsetki chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR). W badaniu *IDEAL* podano informację, że w przypadku brakujących danych w 24. tygodniu obserwacji, wykorzystywano dane z pomiaru wykonanego w 12. tygodniu. W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat częstości występowania tego punktu końcowego, a wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 265. Odsetek chorych z SVR; peg-IFN α -2a vs peg-IFN α -2b; badania *Ascione 2010*, *IDEAL*, *Rumi 2010* i *Yenice 2006*.

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>Ascione 2010</i>	P-2aR48	51/89 (57,3%*)	P-2bR48	36/92 (39,1%*)	1,46 (1,08; 2,01); NNT = 6 (4; 28); IS*
<i>IDEAL</i>	P-2aR48	423/1035 (40,9%)	P-2bR48	406/ 1019 (39,8%)	1,03 (0,92; 1,14)*; p = 0,57

Badanie	Interwencja		Komparator		RB (95% CI)
	grupa	n/N (%)	grupa	n/N (%)	
<i>Rumi 2010</i>	P-2aR48	44*/91 (48%)	P-2bR48	28*/87 (32%)	1,50 (1,04; 2,19) NNT = 7 (4; 59)*; p = 0,04
<i>Yenice 2006</i> [§]	P-2aR48	18/37 (48,6%)	P-2bR48	13/37 (35,1%)	1,38 (0,81; 2,42)*; p = 0,239

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

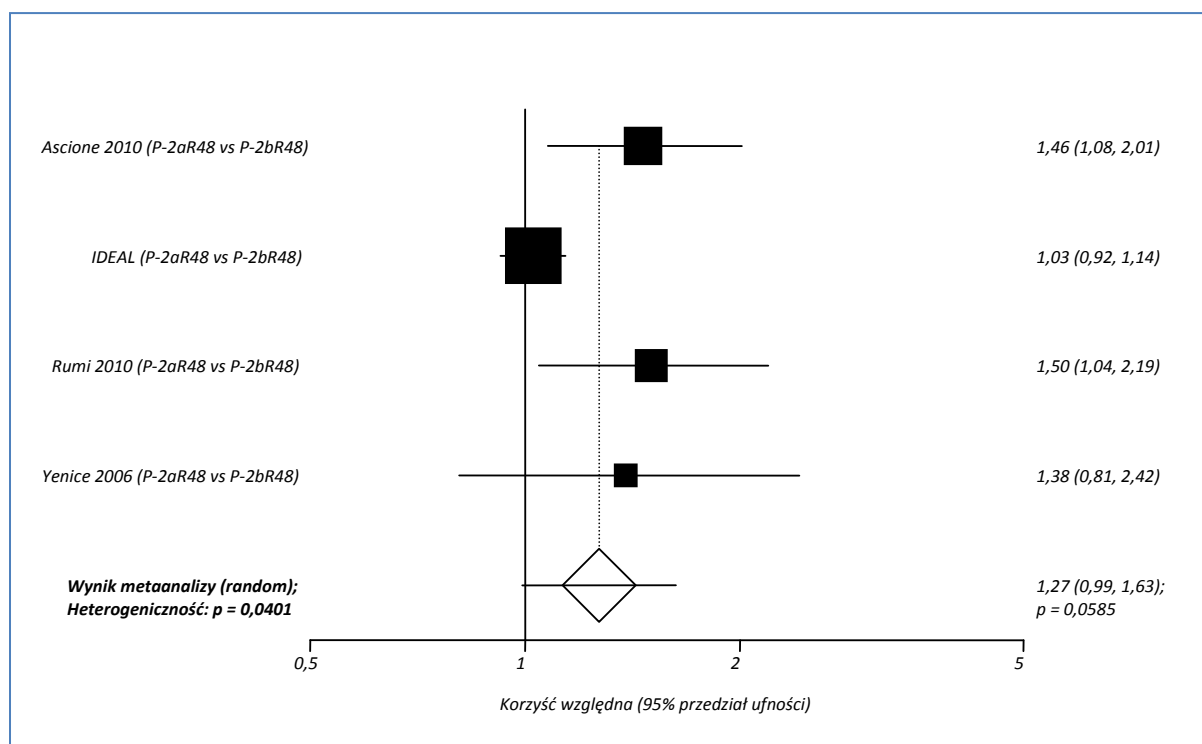
§ wszystkie analizy przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymywali pełne dawki leków przez 48 tygodni;

IS istotne statystycznie.

W porównaniach przeprowadzonych w próbach *Ascione 2010* i *Rumi 2010* odnotowano znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami P-2aR48 i P-2b48 pod względem odsetka chorych uzyskujących trwałą odpowiedź wirusologiczną ($p = 0,04$ dla porównania w badaniu *Rumi 2010*). Oszacowane korzyści względne wskazują na istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania SVR u chorych leczonych peg-IFN α -2a w porównaniu z grupą, w której chorym podawano peg-IFN α -2b – odpowiednio RB = 1,46 (95% CI: 1,08; 2,01) oraz RB = 1,51 (95% CI: 1,19; 1,92). Podając peg-IFN α -2a zamiast peg-IFN α -2b równoległe z rybawiryną przez 48 tygodni odpowiednio 6 lub 7 chorym z HCV-1, możemy uzyskać jeden przypadek trwałej odpowiedzi wirusologicznej więcej, NNT = 6 (95% CI: 4; 28) oraz NNT = 7 (95% CI: 4; 15), odpowiednio w badaniach *Ascione 2010* i *Rumi 2010*. Natomiast w badaniach *IDEAL* i *Yenice 2006* nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania SVR pomiędzy grupami (odpowiednio $p = 0,57$ i $p = 0,239$).

Dane z powyższych badań (*IDEAL*, *Rumi 2010*, *Yenice 2006*) umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy prawdopodobieństwa wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusologicznej, której wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 115. Prawdopodobieństwo wystąpienia SVR w poszczególnych grupach; peg-IFN α -2a vs peg-IFN α -2b; badania Ascione 2010, IDEAL, Rumi 2010 i Yenice 2006.



Prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi wirusowej po leczeniu peg-IFN α -2a (w skojarzeniu z rybawiryną) okazało się o około 30% wyższe w porównaniu z terapią drugim rodzajem pegylowanego interferonu (peg-IFN α -2b) podawanym w takim samym skojarzeniu. Oszacowana korzyść względna wyniosła 1,27 (95% CI: 0,99; 1,63), jednakże uzyskany nie był istotny statystycznie, $p = 0,0585$. Z powodu dużej heterogeniczności danych z badań w metaanalizie zastosowano efektów losowych, $p = 0,0401$.

W dodatkowej publikacji do badania Rumi 2010 (Prati 2012) przedstawiono wyniki analizy SVR wśród chorych wyróżnionych z uwagi na poszczególne stopnie włóknienia wątroby (według skali Ishaka). W przypadku chorych otrzymujących pegylowany interferon alfa-2a nie stwierdzono, by stopień włóknienia wątroby wpływał na częstość uzyskiwania SVR, którą w tej grupie uzyskało 71% chorych w stadium S0-S2, 66% w stadium S3, S4 oraz 53% w stadium S5 oraz S6; $p = 0,12$ dla oceny różnic pomiędzy tymi grupami. W przypadku interferonu alfa-2b zaobserwowano jednak istotne różnice w częstości występowania SVR w tych stadiach, które wyniosły odpowiednio 65%, 46% oraz 38%, $p = 0,004$ dla porównania tych grup. Różnice te były bardziej wyraźne w przypadku uwzględnienia jedynie chorych z genotypem HCV 1 lub 4 – w takiej populacji częstość uzyskiwania SVR u chorych ze stopniem zwłóknienia S0-S2 była około dwukrotnie wyższa niż u chorych ze stopniem S3 i wyższym (44% vs 22%, $p = 0,02$) przy zastosowaniu pegylowanego interferonu alfa-2b, natomiast nie było róż-

nic pomiędzy chorymi z takim stadium choroby w przypadku zastosowania pegylowanego interferonu alfa-2a (47% vs 48%, p = 0,8).

4.1.5 Bezpieczeństwo – badania RCT

Analizę bezpieczeństwa stosowania pegylowanych interferonów w leczeniu chorych zakażonych HCV-1, którzy nie byli wcześniej leczeni przeprowadzono w oparciu o 3 badania: *Ascione 2010*, *IDEAL* (publikacja *McHutchison 2009*) i *Yenice 2006*. W badaniu *Ascione 2010* autorzy przedstawili łączne wyniki dla chorych z HCV-1 lub HCV-4, dane te uwzględniono w niniejszej analizie, ponieważ odsetek ocenianych pacjentów zakażonych HCV-4 był niewielki (2,7%, 5/186).

We wszystkich badaniach porównywano leczenie peg-IFN α -2a z peg-IFN α -2b (obydwa podawane w takim samym skojarzeniu – z rybawiryną). Autorzy próby *IDEAL* przeprowadzili również porównanie dwóch dawek peg-IFN α -2b, oceniano standardową i niższą dawkę (porównanie nieuwzględnione w niniejszym raporcie).

Analizę bezpieczeństwa w próbach *Ascione 2010* i *IDEAL* przeprowadzono w populacji chorych, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali ≥ 1 dawkę ocenianych leków (ITT). Z kolei w badaniu *Yenice 2006* analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u chorych, którzy otrzymywali pełne dawki peg-IFN przez cały okres leczenia (48 tygodni).

Ponieważ wyniki uzyskane z badań porównujących dwa rodzaje peg-IFN posłużyły do wykonania porównania pośredniego, przedstawiono tylko te z nich, które dotyczyły punktów końcowych wykorzystanych w tym porównaniu: zgony, zakończenie leczenia z jakiegokolwiek powodu lub działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych (oraz tych związanych z leczeniem), wybranych działań niepożądanych (niedokrwistość, nudności, świąd, wysypka) oraz zmian parametrów hematologicznych.

4.1.5.1 Zgony

Informacje na temat częstości zgonów odnaleziono w badaniach *Ascione 2010* i *IDEAL*. Poniższa tabela zawiera wszelkie dane na ten temat.

Tabela 266. Liczba i odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon; peg-IFN α -2a vs peg-IFN α -2b; badanie *IDEAL*.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR* (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
<i>IDEAL</i> [^]	P-2aR48	1035	6	0,6%*	P-2bR48	1019	5	0,5%*	1,18 (0,38; 3,63); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ podano dane wyłącznie dla grupy chorych leczonych peg-IFN α -2a lub standardowymi dawkami peg-IFN α -2b;
 NS nieistotne statystycznie.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami pod względem częstość występowania zgonów (6 zgonów odnotowano w grupie P-2aR48 oraz 5 w grupie P-2bR48). Dodatkowo wiadomo, że 2 zgony określono jako prawdopodobnie związane z podawanymi lekami: jeden wystąpił 6 miesięcy po jego zakończeniu u chorego, który otrzymywał peg-IFN α -2b, a drugi stwierdzono w trakcie leczenia z powodu zawału mięśnia sercowego w grupie z peg-IFN α -2a.

W próbie *Ascione 2010* podano jedynie informacje, że nie odnotowano żadnego zgonu, który zdefiniowano jako poważne działanie niepożądane.

4.1.5.2 Zakończenie leczenia z jakiegokolwiek powodu

Przedwczesne zakończenie podawania peg-IFN i rybawiryny niezależnie od powodu opisano w próbach *Ascione 2010* i *IDEAL*. Dane w postaci liczby i odsetka chorych, którzy zakończyli leczenie z jakiegokolwiek powodu przedstawia poniższa tabela. Istotne statystycznie różnice zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 267. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z jakiegokolwiek powodu; peg-IFN α -2a vs peg-IFN α -2b; badania *Ascione 2010* i *IDEAL*.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
<i>Ascione 2010</i> [^]	P-2aR48	93	3	3,2%	P-2bR48	93	13	14%	0,23 (0,07; 0,72); NNT = 10 (6; 34)*
<i>IDEAL</i> ^{^^}	P-2aR48	1035	414	40,0%	P-2bR48	1019	479	47,0%	0,85 (0,77; 0,94); NNT = 15 (9; 37)*; p = 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

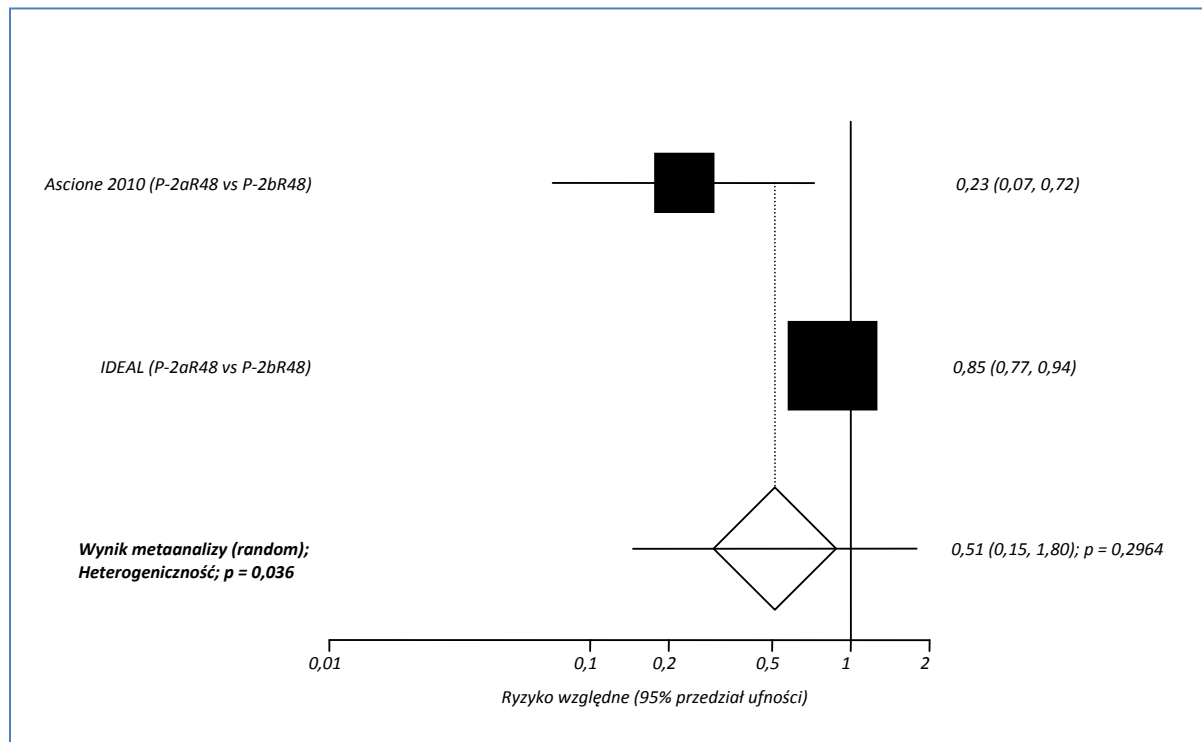
[^] podano dane łącznie dla grupy pacjentów z HCV-1 lub HCV-4;

^{^^} podano dane wyłącznie dla grupy chorych leczonych peg-IFN α -2a lub standardowymi dawkami peg-IFN α -2b.

W obu badaniach zakończenie leczenia z jakiegokolwiek powodu stwierdzano znamienne rzadziej w grupie z peg-IFN α -2a w porównaniu z grupą, w której stosowano peg-IFN α -2b, odpowiednio w przypadku 3,2-40% i 14-47% chorych ($p = 0,001$ dla porównania w próbie *IDEAL*). Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w grupie P-2aR48 było o 15% do około 80% niższe niż w grupie P-2bR48, odpowiednio RR = 0,85 (95% CI: 0,77; 0,94) i RR = 0,23 (95% CI: 0,07; 0,72). Wskaźnik NNT wyniósł 10 (95% CI: 6; 34) i 15 (95% CI: 9; 37), co oznacza, że podając odpowiednio 10 lub 15 chorym peg-IFN α -2a w skojarzeniu z rybawiryną przez 48 tygodni zamiast peg-IFN α -2b unikniemy jednego więcej przypadku zakończenia leczenia z jakiegokolwiek powodu.

Na podstawie danych z powyższych badań przeprowadzono metaanalizę ryzyka zakończenia leczenia z jakiegokolwiek powodu, której wyniki przedstawia poniższy wykres.

Wykres 116. Metaanaliza ryzyka zakończenia leczenia z jakiegokolwiek powodu; peg-IFN α -2a vs peg-IFN α -2b; badania Ascione 2010 i IDEAL.



Przeprowadzona metaanaliza danych porównująca ryzyko zakończenia leczenia z jakiegokolwiek powodu nie wykazała znamiennej ($p = 0,2964$) różnicy pomiędzy grupą z peg-IFN α -2a a peg-IFN α -2b, RR = 0,51 (95% CI: 0,15; 1,80). Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem modelu efektów losowych z powodu istotnej statystycznie heterogeniczności danych, $p = 0,036$.

4.1.5.3 Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

Działania niepożądane były przyczyną zakończenia leczenia we wszystkich badaniach włączonych do oceny bezpieczeństwa stosowania peg-IFN (Ascione 2010, IDEAL, Yenice 2006). Dane na temat częstości występowania tego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 268. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; peg-IFN α -2a vs peg-IFN α -2b; badania Ascione 2010, IDEAL i Yenice 2006.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
Ascione 2010 ⁸	P-2aR48	93	3	3,2%	P-2bR48	93	8	8,6%	0,38 (0,11; 1,26)*; NS
IDEAL ¹⁵	P-2aR48	1035	135	13,0%	P-2bR48	1019	129	12,7%	1,03 (0,82; 1,29)*; p = 0,80

Badanie	Interwencja				Komparator				RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	n	%	
Yenice 2006	P-2aR48	40	3	7,5%*	P-2bR48	40	3	7,5%*	1,00 (0,24; 4,13)*; NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

& podano dane łącznie dla grupy pacjentów z HCV-1 lub HCV-4;

^ podano dane wyłącznie dla grupy chorych leczonych peg-IFN α -2a lub standardowymi dawkami peg-IFN α -2b;

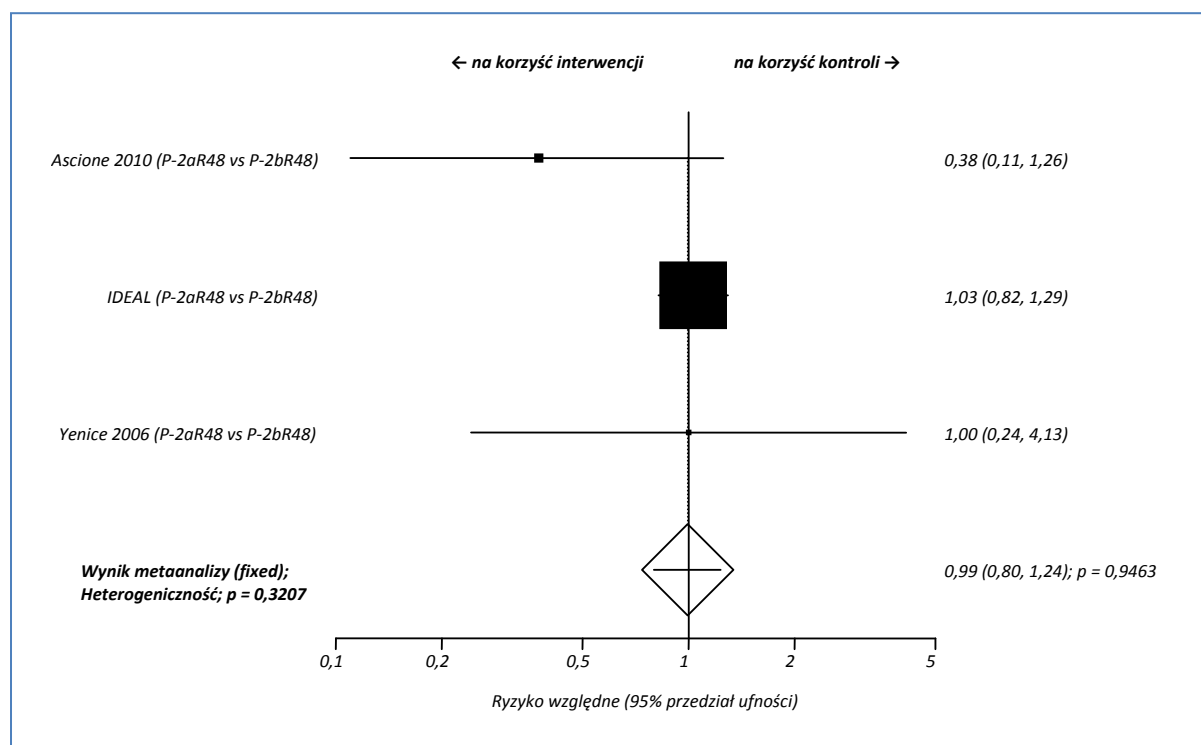
§ poważne działania niepożądane oceniano według klasyfikacji narządów ciała *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (wersja 10.1);

NS nieistotne statystycznie.

W opisywanych badaniach przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych stwierdzano porównywalnie często w obu analizowanych grupach (odpowiednio u około 13%, 7,5% i 3-8,6% chorych w badaniach *IDEAL*, *Yenice 2006* i *Ascione 2010*), przy czym jedynie autorzy próby *IDEAL* podali dane na temat poziomu istotności, $p = 0,80$. Ponadto wiadomo, że w badaniu *Yenice 2006* leczenie w grupie P-2aR48 zakończono z powodu pancytopenii ($n = 2$) oraz głębokiej niedokrwistości ($n = 1$), podczas gdy w grupie P-2bR48 w wyniku pancytopenii odnotowanej u 3 chorych. Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia w wyniku działań niepożądanych we wszystkich porównaniach nie było znamienne statystycznie.

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki metaanalizy ryzyka zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych w badaniach *Ascione 2010*, *IDEAL* i *Yenice 2006*.

Wykres 117. Metaanaliza ryzyka zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych; peg-IFN α -2a vs peg-IFN α -2b; badania *Ascione 2010*, *IDEAL* i *Yenice 2006*.



Ryzyko zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych było podobne w grupie P-2aR48 oraz P-2bR48, RR = 0,99 (95% CI: 0,80; 1,24). Otrzymany wynik nie był istotny statystycznie, p = 0,9463. Brak znamiennej heterogeniczności danych umożliwił przeprowadzenie metaanalizy z zastosowaniem modelu efektów stałych, p = 0,3207.

4.1.5.4 Poważne działania niepożądane

Występowanie poważnych działań niepożądanych oceniano w próbach *Ascione 2010* oraz *IDEAL*. Poniższa tabela zawiera dane na temat częstości ich występowania. Znamienne wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 269. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek poważne działania niepożądane; peg-IFN α -2a vs peg-IFN α -2b; badanie *IDEAL*.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
<i>IDEAL</i> [§]	P-2aR48	1035	121	11,7%	P-2bR48	1019	88	8,6%	1,35 (1,04; 1,76); NNH = 33 (18; 226)*; p = 0,02

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] podano dane wyłącznie dla grupy chorych leczonych peg-IFN α -2a lub standardowymi dawkami peg-IFN α -2b;

[§] poważne działania niepożądane oceniano według klasyfikacji narządów ciała *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (wersja 10.1).

Jakiegokolwiek poważne działania niepożądane raportowano częściej w grupie chorych leczonych peg-IFN α -2a w porównaniu z grupą z peg-IFN α -2b, p = 0,02. Ryzyko względne dla porównania pomiędzy tymi grupami jest istotne statystycznie i wynosi, RR = 1,35 (95% CI: 1,04; 1,77). Podając 33 chorym zakażonym HCV-1 peg-IFN α -2a równoległe z rybawiryną przez 48 tygodni należy spodziewać się wystąpienia jednego przypadku poważnego działania niepożądanego więcej, niż gdyby podawać w tym czasie peg-IFN α -2b w takim samym skojarzeniu, NNH = 33 (95% CI: 18; 226).

Autorzy próby *Ascione 2010* zamieścili jedynie informację, że nie zaobserwowano poważnych działań niepożądanych, zdefiniowanych jako zgon, jakiegokolwiek działania niepożądane zagrażające życiu lub wymagające hospitalizacji.

4.1.5.5 Poważne działania niepożądane związane z leczeniem

Poniższa tabela zawiera informacje o chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane związane z leczeniem stosowanym. Takie dane odnaleziono w badaniu *IDEAL*.

Tabela 270. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane związane z leczeniem; peg-IFN α -2a vs peg-IFN α -2b; badanie *IDEAL*.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)
	grupa	N	n	%	grupa	N	

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
IDEAL [§]	P-2aR48	1035	46	4,4%	P-2bR48	1019	40	3,9%	1,13 (0,75; 1,71)*; p = 0,56

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] podano dane wyłącznie dla grupy chorych leczonych peg-IFN α -2a lub standardowymi dawkami peg-IFN α -2b;

[§] poważne działania niepożądane oceniano według klasyfikacji narządów ciała *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (wersja 10.1).

Powyższy punkt końcowy zaobserwowano u podobnego odsetka chorych w grupach P-2aR48 i P-2bR48 (odpowiednio 4,4% i 3,9%), p = 0,56. Ryzyko względne wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem obliczone dla porównania tych grup nie było istotne statystycznie.

4.1.5.6 Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej

4.1.5.6.1 Świąd

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę i odsetek chorych z badania *Ascione 2010*, u których wystąpił świąd.

Tabela 271. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił świąd; peg-IFN α -2a vs peg-IFN α -2b; badanie *Ascione 2010*.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
<i>Ascione 2010</i> [^]	P-2aR48	93	15	16,1%	P-2bR48	93	16	17,2%	0,94 (0,50; 1,77)*; NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] podano dane łącznie dla podgrupy pacjentów z HCV-1 i HCV-4;

NS nieistotne statystycznie.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania świądu u chorych otrzymujących peg-IFN α -2a w skojarzeniu z rybawiryną przez 48 tygodni w porównaniu z taką samą terapią z zastosowaniem peg-IFN α -2b, RR = 0,94 (95% CI: 0,50; 1,77).

4.1.5.6.2 Wysypka

Działanie niepożądane w postaci wysypki obserwowano w próbie IDEAL. W poniżej tabeli zamieszczono wszelkie dane dotyczące częstości jej występowania.

Tabela 272. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła wysypka; peg-IFN α -2a vs peg-IFN α -2b; badanie IDEAL.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
IDEAL [§]	P-2aR48	1035	290	28,0%	P-2bR48	1019	225	22,1%	1,27 (1,09; 1,48); NNH = 17 (11; 46)*; p = 0,002

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ podano dane wyłącznie dla grupy chorych leczonych peg-IFN α -2a lub standardowymi dawkami peg-IFN α -2b;

§ działania niepożądane występujące u $\geq 25\%$ chorych.

Odsetek chorych raportujących wysypkę był znamienne wyższy w grupie z peg-IFN α -2a w porównaniu z grupą z peg-IFN α -2b, odpowiednio 28% vs 22,1%, $p = 0,002$. Oszacowane ryzyko wystąpienia opisywanego działania niepożądanego dla porównania tych grup wyniosło 1,27 (95% CI: 1,09; 1,48) a współczynnik NNH był równy 17 (95% CI: 11; 46), co oznacza iż lecząc 17 pacjentów peg-IFN α -2a zamiast peg-IFN α -2b w skojarzeniu z rybawiryną przez 48 tygodni spowoduje wystąpienie jednego dodatkowego przypadku wysypki.

4.1.5.7 Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

4.1.5.7.1 Nudności

Wystąpienie nudności raportowano w próbach *Ascione 2010* i *IDEAL*. W tabeli poniżej przedstawiono dane na temat częstości występowania tego działania niepożądanego w ocenianych grupach. Różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 273. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności; peg-IFN α -2a vs peg-IFN α -2b; badania *Ascione 2010* i *IDEAL*.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
<i>Ascione 2010</i> ^{&}	P-2aR48	93	10	10,8%	P-2bR48	93	12	12,9%	0,83 (0,39; 1,80)*; NS
<i>IDEAL</i> [§]	P-2aR48	1035	377	36,4%	P-2bR48	1019	433	42,5%	0,86 (0,77; 0,95); NNT = 17 (10; 55)*; p = 0,005

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

& podano dane łącznie dla grupy pacjentów z HCV-1 lub HCV-4;

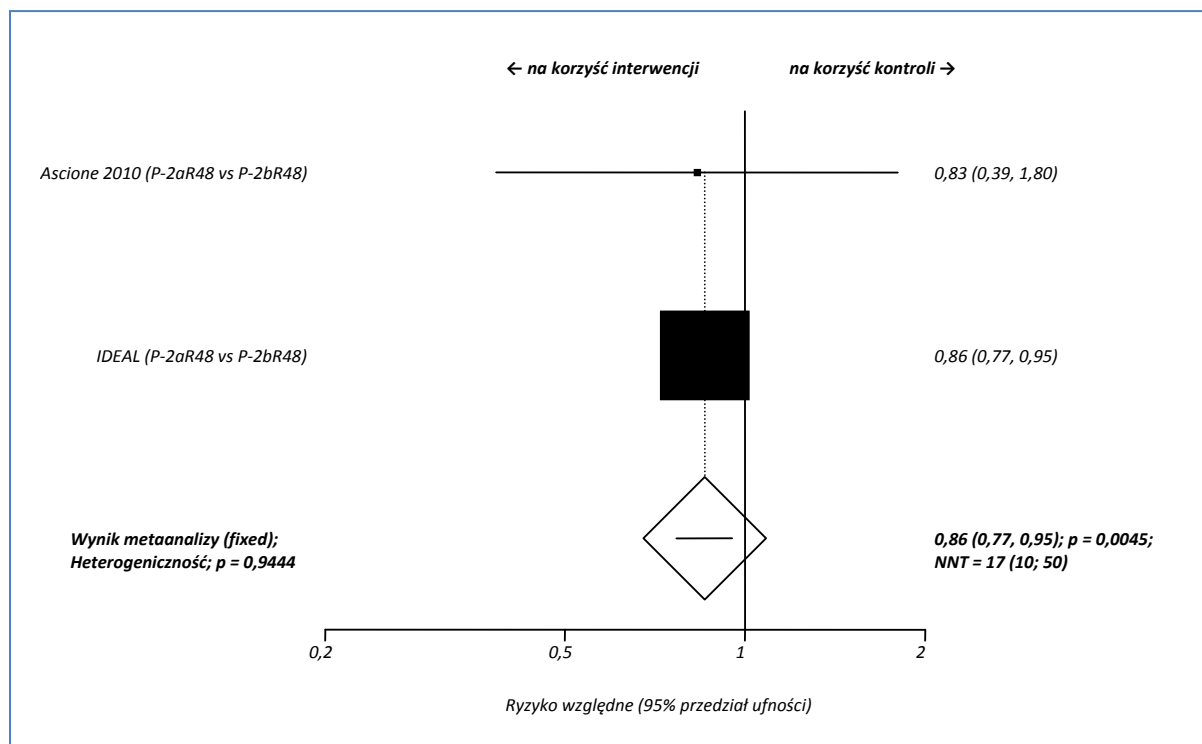
^ podano dane wyłącznie dla grupy chorych leczonych peg-IFN α -2a lub standardowymi dawkami peg-IFN α -2b;

§ działania niepożądane występujące u $\geq 25\%$ chorych;

NS nieistotne statystycznie.

W próbie *Ascione 2010* nie zaobserwowano znamienych różnic w odsetku chorych, u których wystąpiły nudności w grupie P-2aR48 i P-2bR48. Natomiast w badaniu *IDEAL* wykazano, że ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego w grupie z peg-IFN α -2a w porównaniu z grupą, w której stosowano peg-IFN α -2b (obydwa leki podawane w skojarzeniu z RBV przez 48 tygodni) było istotne statystycznie ($p = 0,005$) i o około 15% niższe, RR = 0,86 (95% CI: 0,77; 0,95).

Poniższy wykres przedstawia wynik metaanalizy ryzyka wystąpienia nudności, przeprowadzonej na podstawie danych z badań *Ascione 2010* i *IDEAL*.

Wykres 118. Metaanaliza ryzyka wystąpienia nudności; peg-IFN α -2a vs peg-IFN α -2b; badania Ascione 2010 i IDEAL.

Przeprowadzone obliczenia wskazują, że ryzyko wystąpienia nudności u chorych leczonych peg-IFN α -2a według schematu P-2aR48 jest o około 15% niższe niż w przypadku terapii peg-IFN α -2b stosowanej w grupie kontrolnej (P-2bR48), RR = 0,86 (95% CI: 0,77; 0,95). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie, $p = 0,0045$. Współczynnik NNT wniósł 17 (95% CI: 10; 50), co oznacza iż w wyniku podawania 17 chorym peg-IFN α -2a i rybawiryny przez 48 tygodni unikniemy wystąpienia nudności u jednego pacjenta więcej niż lecąc ich peg-IFN α -2b w takim samym schemacie. Brak znamiennej heterogeniczności danych z powyższych badań umożliwił przeprowadzenie metaanalizy z wykorzystaniem modelu efektów stałych, $p = 0,9444$.

4.1.5.7.2 Zaburzenia układu krwiotwórczego i limfotwórczego

Autorzy wszystkich prób (Ascione 2010, IDEAL, Yenice 2006) przedstawili opis kontroli wybranych parametrów hematologicznych. Dawkę rybawiryny zredukowano o 200 mg w momencie odnotowania stężenia hemoglobiny < 10 g/dl, w badaniu Ascione 2010 dodatkowo w przypadku redukcji Hb o ≥ 3 g/dl, a w próbie Yenice 2006 zmniejszono ją do 600 mg/dzień u chorych, którzy nie wykazywali problemów z sercem. Lek całkowicie wycofywano z terapii w momencie obniżenia stężenia hemoglobiny $< 8,5$ g/dl (w badaniu IDEAL całkowicie przerywano również podawanie peg-IFN). Dodatkowo w próbie IDEAL w celu kontroli działań niepożądanych modyfikowano dzienną dawkę rybawiryny o 200 lub 400 mg (w zależności od wyjściowej dawki leku), a następnie o kolejne 200 mg (dwustop-

niowa redukcja) w przypadku terapii skojarzonej z peg-IFN α -2b lub do 600 mg/dzień u chorych otrzymujących równolegle peg-IFN α -2a. Natomiast redukcję dawek peg-IFN (w badaniu *Ascione 2010* o 50%) przeprowadzano w przypadku stwierdzenia liczby neutrofilów $< 750/\text{mm}^3$ (*IDEAL*) oraz dodatkowo liczby płytek krwi $< 50000/\text{mm}^3$ (*Ascione 2010*), a zakończenie podawania tych leków następowało, gdy ich liczba była obniżona $< 500/\text{mm}^3$ (*IDEAL*, *Yenice 2006*), jak również płytek krwi $< 25000/\text{mm}^3$ (*Ascione 2010*). Ponadto w badaniu *Ascione 2010* dawki peg-IFN były zmniejszane o 25% w celu kontroli działań niepożądanych. Natomiast w próbie *IDEAL* dozwolone było zwiększenie dawek wszystkich leków w momencie ustąpienia cytopenii (liczba neutrofilów $\geq 750/\text{mm}^3$, stężenie hemoglobiny ≥ 10 g/dl), z kolei w badaniu *Yenice 2006* podano informację, że po wprowadzeniu redukcji chorym podawano stabilne dawki rybawiryny do końca leczenia.

4.1.5.7.3 Niedokrwistość

Dane na temat częstości występowania niedokrwistości odnaleziono jedynie w badaniu *IDEAL*. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek chorych, u których wystąpiło to działanie niepożądane.

Tabela 274. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła niedokrwistość; peg-IFN α -2a vs peg-IFN α -2b; badanie *IDEAL*.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
<i>IDEAL</i> [§]	P-2aR48	1035	348	33,6%	P-2bR48	1019	345	33,9%	0,99 (0,88; 1,12)*; p = 0,91

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] podano dane wyłącznie dla grupy chorych leczonych peg-IFN α -2a lub standardowymi dawkami peg-IFN α -2b;

[§] działania niepożądane występujące u $\geq 25\%$ chorych.

Ryzyko wystąpienia niedokrwistości było zbliżone w porównywanych grupach, RR = 0,99 (95% CI: 0,88; 1,12), otrzymany wynik nie był znamieny statystycznie, p = 0,91.

4.1.5.7.3.1 Niedokrwistość w zależności od stężenia hemoglobiny

Autorzy próby *IDEAL* podali również szczegółowe dane na temat zmniejszenia stężenia hemoglobiny. Wszelkie zaburzenia tego parametru klasyfikowano w dwóch przedziałach: < 10 g/dl oraz $< 8,5$ g/dl. W tabeli poniżej przedstawiono dane w postaci liczby i odsetka chorych, u których odnotowano zmniejszone stężenie hemoglobiny.

Tabela 275. Liczba i odsetek pacjentów z określonym zmniejszeniem stężenia hemoglobiny; peg-IFN α -2a vs peg-IFN α -2b; badanie IDEAL.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
< 10 g/dl									
IDEAL [^]	P-2aR48	1034	306	29,6%	P-2bR48	1000	307	30,7%	0,96 (0,84; 1,10)*; p = 0,59
< 8,5 g/dl									
IDEAL [^]	P-2aR48	1034	39	3,8%	P-2bR48	1000	25	2,5%	1,51 (0,92; 2,46)*; p = 0,10

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] podano dane wyłącznie dla grupy chorych leczonych peg-IFN α -2a lub standardowymi dawkami peg-IFN α -2b.

Odsetek chorych, u których odnotowano zmniejszone stężenie hemoglobiny (< 10 g/dl) wynosił około 30% w obu analizowanych grupach, a oszacowane ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego w grupie P-2aR48 w porównaniu z grupą P-2bR48 okazało się nieistotne statystycznie, p = 0,59. Również w przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny < 8,5 g/dl różnice między porównywanymi grupami nie osiągnęły progu znamienności statystycznej, p = 0,10.

Autorzy opisywanego badania podali również informację, że stężenie hemoglobiny zawierające się w zakresie od $\geq 8,5$ g/dl do < 10 g/dl było wskazaniem do redukcji dawek peg-IFN α -2a i peg-IFN α -2b odpowiednio u 25,8% i 28,2% chorych. Natomiast u 2,1-3,8% chorych zakończono podawanie tych leków (stężenie hemoglobiny < 8,5 g/dl).

4.1.5.7.4 Neutropenia

Neutropenia rozumiana jako zmniejszona liczba neutrofilów < 750/mm³ lub < 500/mm³ była działaniem niepożądanym zaobserwowanym jedynie w badaniu IDEAL. Poniższa tabela zawiera dane dotyczące chorych, u których wystąpił powyższy punkt końcowy. Różnice istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 276. Liczba i odsetek pacjentów z określonym zmniejszeniem całkowitej liczby neutrofilów; peg-IFN α -2a vs peg-IFN α -2b; badanie IDEAL.

Badanie	Interwencja			Komparator			RR (95% CI)		
	grupa	N	n	%	grupa	N		n	%
< 750/mm³									
IDEAL [^]	P-2aR48	1034	279	27,0%	P-2bR48	1000	222	22,2%	1,22 (1,04; 1,42); NNH = 21 (12; 97)*; p = 0,01
< 500/mm³									
IDEAL [^]	P-2aR48	1034	61	5,9%	P-2bR48	1000	28	2,8%	2,11 (1,36; 3,26); NNH = 33 (21; 74)*; p = 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] podano dane wyłącznie dla grupy chorych leczonych peg-IFN α -2a lub standardowymi dawkami peg-IFN α -2b.

Ryzyko wystąpienia zmniejszonej liczby neutrofilów < 750/mm³ w grupie chorych otrzymujących peg-IFN α -2a w porównaniu do grupy, w której stosowano peg-IFN α -2b wyniosło 1,22 (95% CI: 1,04; 1,42), p = 0,01, natomiast ryzyko większej redukcji wartości tego parametru (< 500/mm³) było ponad 2-krotnie większe, RR = 2,11 (95% CI: 1,36; 3,26), p = 0,001. Podawanie peg-IFN α -2a zamiast peg-IFN α -2b w skojarzeniu z rybawiryną przez 48 tygodni 33 (95% CI: 21; 74) lub 21 (95% CI: 12; 97) chorym spowoduje odnotowanie jednego przypadku zmniejszonej liczby neutrofilów odpowiednio < 500/mm³ lub < 750/mm³ więcej.

4.2 Opis komparatora – Victrelis® (boceprewir)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 30 sierpnia 2012 roku (*ChPL Victrelis 2012*).

4.2.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Merck Sharp & Dohme Ltd. Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Wielka Brytania.

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/11/704/001, EU/1/11/704/002.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 18 lipca 2011 r.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 28 sierpień 2012 r.

4.2.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy, inhibitory proteazy.

4.2.3 Kod ATC

J05AE12.

4.2.4 Dostępne preparaty

Victrelis 200 mg, kapsułki twarde.

4.2.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Mechanizm działania

Boceprewir jest inhibitorem proteazy HCV NS3. Boceprewir kowalencyjnie, ale odwracalnie wiąże się z seryną Ser139 w miejscu aktywnym NS3 proteazy, poprzez alfa-ketoamid hamuje replikację wirusa w komórkach gospodarza zainfekowanych HCV.

Aktywność przeciwwirusowa w hodowli komórkowej

Aktywność przeciwwirusową boceprewiru oceniano w teście biochemicznym dla słabo wiążących inhibitorów proteazy NS3 oraz w systemie namnażania HCV należących do genotypu 1a i 1b. Wartości IC50 oraz IC90 dla boceprewiru wobec różnych replikonów genotypu 1b wynosiły odpowiednio od 200 do 600 nM oraz od 400 do 900 nM w 72-godzinnym komórkowym teście aktywności. Utrata re-

plikonu RNA wydaje się być pierwszorzędowa w odniesieniu do czasu leczenia. Leczenie dawką IC90 przez 72 godziny prowadziło do spadku w namnożeniu RNA o 1 punkt w skali logarytmicznej. Długotrwała ekspozycja prowadziła do spadku poziomu RNA o 2 punkty w skali logarytmicznej w 15 dniu. W replikonie genotypu 1a wartości IC50 i IC90 dla boceprewiru wyniosły odpowiednio 900 nM i 1400 nM.

Ocena różnych kombinacji boceprewiru oraz interferonu alfa-2b, powodujących 90% zahamowanie namnażania RNA wykazała działanie addytywne; nie stwierdzono żadnych dowodów na działanie synergiczne lub antagonistyczne.

Oporność

Oporność na boceprewir charakteryzowano w testach biochemicznych i replikacji. W testach replikacji siła działania boceprewiru ulegała zmniejszeniu (2-16 krotnie) przez następujące warianty podmian aminokwasowych w miejscach odpowiedzialnych za oporność (resistant-associated amino acid variants, RAV): V36M, T54A, R155K, A156S oraz V170A. Utratę siły działania (> 50-krotną) obserwowano w przypadku wariantu podmian aminokwasowych w miejscach odpowiedzialnych za oporność: A156T. Należy zwrócić uwagę, że replikony posiadające podmianę aminokwasową A156T są mniej użyteczne niż replikony posiadające inne warianty podmian aminokwasowych. Podobne wyniki uzyskano w badaniach enzymatycznych NS3 in vitro dotyczących boceprewiru, w których stwierdzono osłabienie siły działania (2 do 17-krotne) przez RAV: V36M, T54A, T54S, V55A, R155K, A156S i V170A. Obserwowano > 50-krotną utratę siły działania związaną z wariantem A156T. Krotność zwiększenia oporności w przypadku podwójnych RAV była w przybliżeniu równa sumie oporności indywidualnych RAV.

W metaanalizie danych pacjentów wcześniej nieleczonych oraz pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, przyjmujących peginterferon alfa-2b oraz rybawirynę przez cztery tygodnie, a następnie produkt leczniczy Victrelis 800 mg trzy razy na dobę w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b oraz rybawiryną w dwóch badaniach klinicznych III fazy, RAV po rozpoczęciu leczenia stwierdzono u 15% wszystkich pacjentów. Wśród pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Victrelis, których próbki analizowano a którzy nie osiągnęli trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR), u 53% wykryto RAV po rozpoczęciu leczenia.

Najczęściej (> 25% badanych) wykrywalnymi wariantami związanymi z opornością (RAV) u tych badanych były substytucje aminokwasów V36M (61%) i R155K (68%) u pacjentów z zakażeniem wirusem o

genotypie 1a oraz T54A (42%), T54S (37%), A156S (26%) i V170A (32%) u pacjentów z zakażeniem wirusem o genotypie 1b.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Victrelis odpowiedź na interferon (definiowana jako spadek wirerii o $\geq 1 \log_{10}$ w 4. tygodniu leczenia) była związana z wykryciem mniejszej liczby RAV, zaś u 6% z tych pacjentów liczba RAV była porównywalna z 41% pacjentów, u których wiremia zmniejszyła się o $< 1 \log_{10}$ w 4. tygodniu leczenia (słaba odpowiedź na interferon).

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Victrelis, u których nie uzyskano trwałej odpowiedzi wirusologicznej oraz których próbki krwi po rozpoczęciu leczenia analizowano w kierunku RAV, odpowiedź na interferon była związana z wykryciem mniejszej ilości RAV, zaś u 31% tych pacjentów, u których występowały RAV po rozpoczęciu leczenia w porównaniu do 68% pacjentów ze zmniejszeniem wirerii o $< 1 \log_{10}$ w 4. tygodniu leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia RAV wykryto u 7% pacjentów (stosując metodę sekwencjonowania populacji). Występowanie RAV przed rozpoczęciem leczenia ogólnie nie wpływało w wyraźny sposób na odpowiedź na leczenie schematem: Victrelis + peginterferon alfa-2b + rybawiryna.

Niemniej w grupie pacjentów słabo reagujących na interferon podczas 4-tygodniowego okresu wstępnego leczenia schematem peginterferon alfa-2b + rybawiryna, stwierdzano obniżoną skuteczność produktu leczniczego Victrelis u osób z wariantami V36M, T54A, T54S, V55A lub R155K wykrytymi przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci, u których wykryto te warianty przed rozpoczęciem leczenia i u których stwierdzono obniżoną odpowiedź na leczenie w schemacie peginterferon alfa-2b + rybawiryna, stanowili ok. 1% ogólnej liczby pacjentów leczonych produktem leczniczym Victrelis.

W analizie danych z trwającego, długotrwałego badania obserwacyjnego pacjentów uczestniczących w badaniach fazy III, którzy nie osiągnęli SVR, oceniano czas utrzymywania się RAV. W okresie 6-14 miesięcy po leczeniu u większości pacjentów (68%–94%) RAV były niewykrywalne metodą sekwencjonowania w populacji.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym boceprewir był wchłaniany w czasie, którego mediana T_{max} wynosiła 2 godziny. Parametry AUC, C_{max} oraz C_{min} w stanie nasycenia zwiększały się w sposób mniejszy niż proporcjonalny do dawki, a indywidualne ekspozycje pokrywały się w znaczącym stopniu dla dawki 800 mg oraz 1200 mg, wskazując na malejące wchłanianie po większych dawkach. Kumulacja produktu lecz-

niczego jest minimalna, a stan nasycenia osiągnięty jest w przybliżeniu po 1 dniu dawkowania trzy razy na dobę.

U zdrowych pacjentów, którzy otrzymali tylko dawkę 800 mg trzy razy na dobę, ekspozycja na boceprewir charakteryzowała się następującymi parametrami: AUC(τ) 6147 ng·godz/ml, C_{max} 1913 ng/ml oraz C_{min} 90 ng/ml. Parametry farmakokinetyczne pomiędzy pacjentami zdrowymi a pacjentami zakażonymi wirusem HCV były porównywalne.

Biodostępność bezwzględna produktu leczniczego Victrelis nie była badana.

Wpływ jedzenia na wchłanianie po podaniu doustnym

Produkt leczniczy Victrelis należy przyjmować z jedzeniem. Jedzenie zwiększa ekspozycję na boceprewir o 60% dla dawki 800 mg podawanej trzy razy na dobę w przypadku przyjmowania produktu leczniczego z jedzeniem w porównaniu do przyjmowania produktu leczniczego na czczo. Biodostępność boceprewiru nie zależy od rodzaju posiłku (np. posiłku wysokotłuszczowego w porównaniu do niskotłuszczowego), ani od przyjmowania produktu leczniczego 5 minut przed posiłkiem, podczas posiłku lub bezpośrednio po zakończeniu posiłku.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji (V_d/F) boceprewiru w stanie nasycenia wynosi około 772 l. Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Victrelis 800 mg wiąże się on z białkami osocza u ludzi w około 75%. Boceprewir jest podawany w postaci mniej więcej równej mieszaniny dwóch diastereomerów, które w osoczu szybko przekształcają się jeden w drugi. W stanie stacjonarnym stosunek ekspozycji ustrojowej na dwa diastereomery wynosi około 2:1, przy czym przeważający diastereomer jest farmakologicznie aktywny.

Biotransformacja

Badania in vitro wskazują, że boceprewir jest metabolizowany głównie poprzez szlak, w którym pośredniczy aldoketoreduktaza (AKR), do zredukowanych metabolitów ketonowych, nieaktywnych przeciwko HCV. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 800 mg 14C-boceprewiru, do najliczniejszych krążących metabolitów należała mieszanina diastereomerowa zredukowanych metabolitów ketonowych ze średnią ekspozycją około 4-krotnie większą niż ekspozycja boceprewiru. Boceprewir poddawany jest również, w mniejszym stopniu, metabolizmowi oksydacyjnemu, w którym pośredniczy CYP3A4/5.

Wydalanie

Boceprewir jest wydalany ze średnim okresem półtrwania osoczowego ($t_{1/2}$) około 3,4 godziny. Średni klirens całkowity (CL/F) boceprewiru wynosi około 161 l/godz. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 800 mg ¹⁴C-boceprewiru, około 79% i 9% dawki było wydalone odpowiednio z kałem i moczem, zaś około 8% i 3% podanej radioaktywności było wydalone jako boceprewir z kałem i moczem. Dane wskazują, że boceprewir jest wydalany głównie przez wątrobę.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

W badaniu z udziałem pacjentów o różnym stopniu stabilnej, przewlekłej niewydolności wątroby (łagodnej, umiarkowanej oraz ciężkiej) nie stwierdzono klinicznie znamienych różnic pod względem parametrów farmakokinetycznych i nie zaleca się dostosowania dawki. Produkt leczniczy Victrelis, w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, jest przeciwwskazany u pacjentów z marskością wątroby, Child-Pugh > 6 (grupa B oraz C).

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Nie obserwowano żadnych klinicznie znamienych różnic pod względem parametrów farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami ze schyłkową niewydolnością nerek a pacjentami zdrowymi. Boceprewir nie jest eliminowany drogą dializy. Dostosowanie dawki nie jest konieczne w tej grupie pacjentów oraz u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, bez względu na stopień zaburzenia czynności.

Płeć

W badaniach fazy III nie obserwowano żadnych różnic pod względem farmakokinetycznym związanych z płcią u pacjentów dorosłych.

Rasa

Analiza farmakokinetyki populacyjnej produktu leczniczego Victrelis wykazała, że rasa nie ma wyraźnego wpływu na ekspozycję na lek.

Wiek

Analiza farmakokinetyki populacyjnej produktu leczniczego Victrelis wykazała, że wiek nie ma wyraźnego wpływu na ekspozycję na lek.

4.2.6 Wskazania

Victrelis jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (CHC), wywołanego zakażeniem wirusem genotypu 1, w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, u pacjentów dorosłych ze skompensowaną chorobą wątroby, wcześniej nieleczonych lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

4.2.7 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie Leczenie produktem leczniczym Victrelis powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Victrelis musi być podawany w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Victrelis należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i rybawiryny (PR).

Zalecana dawka produktu leczniczego Victrelis wynosi 800 mg, podawany doustnie trzy razy na dobę (TID) z jedzeniem (posiłkiem lub lekką przekąską). Maksymalna dawka dobową produktu leczniczego Victrelis wynosi 2400 mg. W przypadku przyjmowania produktu leczniczego bez posiłku można spodziewać się zmniejszenia skuteczności końcowej w wyniku suboptymalnej ekspozycji ustrojowej.

Pacjenci bez marskości wątroby, wcześniej nieleczeni lub u których wcześniejsze leczenie zakończyło się niepowodzeniem

Podane poniżej zalecenia dotyczące dawkowania różnią się w niektórych podgrupach pacjentów od schematów dawkowania ocenianych w badaniach 3. fazy.

Tabela 277. Czas trwania leczenia na podstawie terapii zależnej od odpowiedzi (RGT, z ang. Response-Guided Therapy) u pacjentów bez marskości wątroby, wcześniej nieleczonych lub u których wcześniejsze leczenie interferonem i rybawiryną zakończyło się niepowodzeniem.

Grupa chorych	Ocena (wyniki oznaczania HCV RNA†)		Działanie
	w 8. tygodniu leczenia	w 24. tygodniu leczenia	
Pacjenci wcześniej nieleczeni	Niewykrywalne	Niewykrywalne	<p>Czas trwania leczenia = 28 tygodni</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Podawanie peginterferonu alfa i rybawiryny przez 4 tygodnie, a następnie 2. Kontynuacja leczenia wszystkimi trzema produktami leczniczymi (peginterferon alfa i rybawiryna [PR] + Victrelis) i zakończenie w 28. tygodniu leczenia (28 TL).
	Wykrywalne	Niewykrywalne	<p>Czas trwania leczenia = 48 tygodni‡</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Podawanie peginterferonu alfa i rybawiryny przez 4 tygodnie, a następnie 2. Kontynuacja leczenia wszystkimi trzema produktami leczniczymi (PR + Victrelis) i zakończenie w 36 TL, a następnie 3. Podawanie peginterferonu alfa i rybawiryny i zakończenie w 48 TL.
Pacjenci, u których wcześniejsze leczenie nie powiodło się	Niewykrywalne	Niewykrywalne	<p>Czas trwania leczenia = 48 tygodni</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Podawanie peginterferonu alfa i rybawiryny przez 4 tygodnie, a następnie 2. Kontynuacja leczenia wszystkimi trzema produktami leczniczymi (PR +Victrelis) i zakończenie w 36 TL, a następnie 3. Podawanie peginterferonu alfa i rybawiryny i zakończenie w 48 TL.
	Wykrywalne	Niewykrywalne	<p>Czas trwania leczenia = 48 tygodni</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Podawanie peginterferonu alfa i rybawiryny przez 4 tygodnie, a następnie 2. Kontynuacja leczenia wszystkimi trzema produktami leczniczymi (PR +Victrelis) i zakończenie w 36 TL, a następnie 3. Podawanie peginterferonu alfa i rybawiryny i zakończenie w 48 TL.

† W badaniach klinicznych stężenie HCV RNA w osoczu oznaczano za pomocą analizy Roche COBAS TaqMan 2,0 z granicą wykrywalności wynoszącą 9,3 j.m./ml i limitem kwantyfikacji rzędu 25 j.m./ml;

‡ Powyższy schemat leczenia oceniano jedynie u wcześniej leczonych pacjentów, wykazujących późną odpowiedź na leczenie.

Zasady przerwania leczenia

Jeśli w 12. tygodniu leczenia u pacjenta stwierdza się wynik pomiaru kwasu rybonukleinowego wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV RNA) wynoszący co najmniej 100 j.m./ml, należy w 12. tygodniu przerwać stosowanie trójlekowego schematu leczenia.

Jeśli w 24. tygodniu leczenia u pacjenta potwierdzono wykrywalny pomiar HCV RNA należy w 24. tygodniu przerwać stosowanie trzylekowego schematu leczenia.

Wszyscy pacjenci z marskością wątroby i pacjenci niereagujący na leczenie (*null responders*)

Zalecany czas trwania leczenia wynosi 48 tygodni: 4 tygodnie terapii dwulekowej w schemacie peginterferon alfa+ rybawiryna, a następnie 44 tygodnie terapii trójlekowej w schemacie peginterferon alfa + rybawiryna + Victrelis.

Czas trwania terapii trójlekowej wdrażanej po pierwszych 4 tygodniach terapii dwulekowej nie powinien być krótszy niż 32 tygodnie. Ze względu na narastające ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas leczenia produktem leczniczym Victrelis (zwłaszcza niedokrwistości), jeżeli pacjent źle toleruje leczenie, należy rozważyć możliwość zastąpienia schematu leczenia trójlekowego w 12 ostatnich tygodniach cyklu leczenia na schemat dwulekowy.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia przez pacjenta dawki produktu leczniczego, jeśli do następnej dawki pozostało mniej niż 2 godziny, należy opuścić pominiętą dawkę.

W przypadku pominięcia przez pacjenta dawki produktu leczniczego, jeśli do następnej dawki pozostało 2 godziny lub więcej, należy przyjąć pominiętą dawkę z posiłkiem, a następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

Zmniejszanie dawki

Zmniejszanie dawki produktu leczniczego Victrelis nie jest zalecane.

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji niepożądanego, potencjalnie związanej z przyjmowaniem peginterferonu alfa i (lub) rybawiryny, należy zmniejszyć dawkę peginterferonu alfa i (lub) rybawiryny. Dodatkowe informacje o sposobie zmniejszania dawki i (lub) przerywaniu leczenia peginterferonem alfa i (lub) rybawiryną znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego peginterferonu alfa i (lub) rybawiryny. Produktu leczniczego Victrelis nie wolno podawać bez peginterferonu alfa oraz rybawiryny.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki produktu leczniczego Victrelis nie jest konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, bez względu na stopień niewydolności.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki produktu leczniczego Victrelis nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Victrelis u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Victrelis u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne produktu leczniczego Victrelis nie objęły wystarczająco dużej liczby osób w wieku 65 lat i powyżej, w celu określenia, czy reakcje na produkt leczniczy różnią się od reakcji u młodszych pacjentów. Dotychczasowe doświadczenie kliniczne nie wskazuje na różnice pod względem odpowiedzi pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku a pacjentami młodszymi.

Sposób podawania

Aby wyjąć twardą kapsułkę z blistra, należy oderwać folię ochronną. Produkt leczniczy Victrelis należy przyjmować doustnie z jedzeniem (posiłkiem lub lekką przekąską).

4.2.8 Przeciwwskazania

Victrelis w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną jest przeciwwskazany:

- U pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego.
- U pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby.
- W przypadku jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi, których metabolizm w wysokim stopniu zależy od CYP3A4/5 oraz których podwyższone stężenia osoczowe są związane z ciężkimi lub zagrażającymi życiu zdarzeniami, np. doustnie podawany midazolam i triazolam, beprydyl, pimozyd, lumefantryna, halofantryna, inhibitory kinazy tyrozynowej oraz pochodne sporyszu (dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina).
- W przypadku ciąży.

Dodatkowe informacje znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego peginterferonu alfa oraz rybawiryny.

4.2.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedokrwistość

W związku z leczeniem peginterferonem alfa i rybawiryną opisywano przypadki wystąpienia niedokrwistości w okresie do 4. tygodnia leczenia. Dodanie produktu leczniczego Victrelis do peginterferonu alfa oraz rybawiryny wiąże się z dodatkowym zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o około 1 g/dl w okresie do 8. tygodnia leczenia w porównaniu z optymalnym leczeniem podstawowym. Przed rozpoczęciem leczenia oraz w 4. i 8. tygodniu leczenia należy wykonać badanie morfologii krwi, a następnie – w razie potrzeby klinicznej. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny wynosi < 10 g/dl (lub $< 6,2$ mmol/l), leczenie niedokrwistości może być uzasadnione.

Informacje dotyczące zmniejszania dawki i (lub) przerywania leczenia lub odstawienia rybawiryny, znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny.

Neutropenia

Włączenie produktu leczniczego Victrelis do leczenia w schemacie: peginterferon alfa-2b i rybawiryna, wiązało się ze wzrostem częstości występowania neutropenii oraz neutropenii stopnia 3.-4. w porównaniu z leczeniem w schemacie: peginterferon alfa-2b i rybawiryna.

Częstość występowania ciężkich, a nawet zagrażających życiu zakażeń jest większa u pacjentów z grup przyjmujących produkt leczniczy Victrelis niż u osób z grupy kontrolnej. Z tego względu przed rozpoczęciem leczenia należy u pacjenta oznaczyć liczbę neutrofilów i regularnie powtarzać to badanie w trakcie terapii. Zaleca się szybką ocenę i leczenie zakażeń.

Leczenie skojarzone z zastosowaniem peginterferonu alfa-2a w porównaniu z peginterferonem alfa-2b

W porównaniu z leczeniem skojarzonym w schemacie: Victrelis, peginterferon alfa-2b i rybawiryna, leczenie skojarzone produktem leczniczym Victrelis z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną wiązało się z większą częstością neutropenii (w tym neutropenii stopnia 4.) i zwiększoną podatnością na infekcje.

Informacje znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego peginterferonu alfa.

Leki zawierające drospirenon

Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących leki zawierające drospirenon z chorobami predysponującymi do hiperkaliemii lub u pacjentów przyjmujących leki moczopędne oszczędzające potas. Należy rozważyć stosowanie alternatywnych produktów antykoncepcyjnych.

Stosowanie u osób wcześniej niereagujących na leczenie

Wyniki retrospektywnej analizy oceniającej wpływ zmiany schematu leczenia podejmowanej na podstawie porównania odpowiedzi wirusologicznej po 4 tygodniach leczenia (z zastosowaniem peginterferonu alfa/rybawiryny w tym czasie) i przed rozpoczęciem leczenia wykazują, że u osób niereagujących na leczenie dołączenie produktu leczniczego Victrelis do schematu leczenia dwulekowego może przynieść pewne korzyści. Wspomniana analiza retrospektywna nie pozwala jednak na rzetelny ilościowy opis tych zależności. Ponadto nie ustalono jeszcze zasad optymalnego postępowania w przypadku osób niereagujących na leczenie. W przyszłości leczenie takich pacjentów może wymagać stosowania kombinacji leków antywirusowych.

Monoterapia inhibitorami proteazy HCV

Na podstawie wyników badań klinicznych, produktu leczniczego Victrelis nie wolno używać w monoterapii ze względu na wysokie prawdopodobieństwo występowania zwiększonej oporności w przypadku braku leczenia skojarzonego przeciwko HCV.

Nie wiadomo, jaki wpływ będzie miało leczenie produktem leczniczym Victrelis na działanie podawanych w późniejszym okresie inhibitorów proteazy HCV, w tym na ponowne leczenie produktem leczniczym Victrelis.

Stosowanie u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HIV

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Victrelis stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotypu 1 u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) oraz HCV. Aktualnie trwają badania kliniczne, w których uczestniczą pacjenci stosujący skojarzoną terapię antyretrowirusową (w tym leczenie skojarzone z inhibitorami proteazy HIV), które dostarczą danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u tych pacjentów, a także umożliwią określenie istotności klinicznej interakcji farmakokinetycznych boceprewiru z lekami antyretrowirusowymi.

Stosowanie u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HBV

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Victrelis stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotypu 1 u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusowym zapaleniem wątroby typu B (HBV) oraz HCV.

Stosowanie u pacjentów po przeszczepie narządowym

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Victrelis stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotypu 1 u biorców przeszczepu wątroby lub innych narządów.

Stosowanie u pacjentów zakażonych HCV o genotypie innym niż 1

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Victrelis stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C należącym do genotypu innego niż genotyp 1.

Pacjenci, u których wcześniejsze leczenie inhibitorem proteazy HCV zakończyło się niepowodzeniem

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Victrelis stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C należącym do genotypu innego niż genotyp 1 u pacjentów, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia produktem leczniczym Victrelis lub innymi inhibitorami proteazy HCV.

Silne induktory CYP3A4

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Victrelis z silnymi induktorami CYP3A4 (ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina).

Stosowanie u pacjentów z rzadko występującymi chorobami wrodzonymi

Victrelis zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Działanie proarytmiczne

Na podstawie dostępnych danych należy zalecać ostrożność w stosowaniu produktu leczniczego u pacjentów obciążonych ryzykiem wydłużenia odstępu QT (wrodzony długi odstępn QT, hipokaliemia).

4.2.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Victrelis w skojarzeniu z rybawiryną i peginterferonem alfa jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży.

Nie obserwowano wpływu na rozwój płodów u szczurów i królików. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Victrelis u kobiet w ciąży.

Ze względu na leczenie skojarzone peginterferonem alfa i rybawiryną należy przedsięwziąć szczególne środki ostrożności, aby uniknąć zajścia w ciążę pacjentki lub partnerki pacjenta. Dlatego pacjentki mogące zajść w ciążę muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci lub ich partnerki muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu.

Dodatkowe informacje znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny oraz peginterferonu alfa.

Karmienie piersią

Boceprewir i (lub) jego metabolity przenikają do mleka u samic szczurów. Nie wiadomo, czy boceprewir przenika do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt.

Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu/wstrzymaniu leczenia produktem leczniczym Victrelis, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Victrelis na płodność u ludzi. Obserwowano wpływ na płodność i komórki Sertoliego u szczurów, ale nie u myszy i małp. Na podstawie danych klinicznych (analiza nasienia oraz stężeń inhibiny B – [glikoproteina wytwarzana w komórkach Sertoliego – wykorzystywana jako zastępczy marker funkcji jąder]) nie stwierdzono dowodów wskazują-

cych na zmianę funkcji jąder. Dostępne dane farmakodynamiczne/toksykologiczne u zwierząt wskazują na wpływ boceprewiru i (lub) jego metabolitów na płodność, który u samic był odwracalny.

4.2.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Victrelis jest silnym inhibitorem CYP3A4/5. W przypadku jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Victrelis leków metabolizowanych głównie przy udziale CYP3A4/5, może występować ich zwiększona ekspozycja, co może zwiększyć lub wydłużyć ich działanie terapeutyczne lub działania niepożądane (patrz Tabela 2). Victrelis nie hamuje ani nie indukuje aktywności innych enzymów układu CYP450.

Wykazano, że w warunkach in vitro boceprewir jest substratem P-gp oraz białka oporności raka piersi (BCRP). Inhibitory tych transporterów mogą spowodować podwyższenie stężenia boceprewiru; nie są znane konsekwencje kliniczne tych interakcji.

Victrelis jest częściowo metabolizowany przy udziale CYP3A4/5. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Victrelis z lekami indukującymi lub hamującymi CYP3A4/5 może zwiększać lub zmniejszać ekspozycję na Victrelis.

Victrelis, w skojarzeniu z peginterferonem alfa oraz rybawiryną, jest przeciwwskazany w przypadku jednoczesnego podawania z lekami, których klirens w dużym stopniu zależy od CYP3A4/5 oraz w przypadku których podwyższone stężenia w osoczu są związane z ciężkimi i (lub) zagrażającymi życiu zdarzeniami, np. doustnie podawany midazolam i triazolam, bepridil, pimozyd, lumefantryna, halofantryna, inhibitory kinazy tyrozynowej oraz pochodne sporyszu (dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina).

Boceprewir jest metabolizowany przede wszystkim przez aldo-ketoreduktazę (AKR). W badaniach interakcji leków z udziałem inhibitorów AKR (diflunisal, ibuprofen) nie stwierdzono klinicznie istotnego wzrostu ekspozycji na boceprewir. Produkt leczniczy Victrelis można stosować jednocześnie z inhibitorami AKR.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Victrelis oraz ryfampicyny lub leków przeciwdrgawkowych (takich jak fenytoina, fenobarbital lub karbamazepina) może istotnie obniżyć ekspozycję osocza na Victrelis. Nie ma danych dotyczących tych interakcji, w związku z czym nie zaleca się stosowania boceprewiru z tymi lekami.

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania leków wydłużających odstęp QT, takich jak amiodaron, chinidyna, metadon, pentamidyna i niektórych leków neuroleptycznych.

Tabela 278. Dane o interakcjach farmakokinetycznych boceprewiru.

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcje* (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)	Zalecenia dotyczące skojarzonego podawania
Leki przeciwdepresyjne		
Escytalopram (escytalopram w pojedynczej dawce wynoszącej 10 mg + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↔ 9% boceprewir C _{max} ↔ 2% escytalopram AUC ↓ 21% escytalopram C _{max} ↔ 19%	Stopień ekspozycji ustrojowej na escytalopram był nieznacznie zmniejszony w przypadku jego stosowania jednocześnie z produktem leczniczym Victrelis. Nie przewiduje się konieczności dostosowania dawki escytalopramu, ale może zajść potrzeba modyfikacji dawki w zależności od efektu klinicznego.
Przeciwzakaźne		
Przeciwgrzybicze		
Ketokonazol (ketokonazol 400 mg dwa razy na dobę + Victrelis 400 mg w pojedynczej dawce)	boceprewir AUC ↑ 131% boceprewir C _{max} ↑ 41% boceprewir C _{min} N/A (zahamowanie aktywności CYP3A i (lub) zahamowanie aktywności P-gp)	Należy zachować ostrożność w przypadku podawania boceprewiru jednocześnie z ketokonazolem lub azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi (ittrakonazolem, posakonazolem, worykonazolem).
Itrakonazol, posokonazol, worykonazol	Nie badano	
Przeciwtretowirusowe		
Nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (NRTI)		
Tenofowir (tenofowir 300 mg na dobę + Victrelis 800 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↔ 8%** boceprewir C _{max} ↔ 5% boceprewir C _{min} ↔ 8% tenofowir AUC ↔ 5% tenofowir C _{max} ↑ 32%	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Victrelis lub tenofowiru.
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)		
Efawirenz (efawirenz 600 mg na dobę + Victrelis 800 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↔ 19%** boceprewir C _{max} ↔ 8% boceprewir C _{min} ↓ 44% efawirenz AUC ↔ 20% efawirenz C _{max} ↔ 11% (indukowanie aktywności CYP3A – wpływ na boceprewir)	Minimalne stężenia produktu leczniczego Victrelis w przedziale dawkowania były obniżone w przypadku jednoczesnego podawania z efawirenzem. Kliniczne skutki tego obniżenia minimalnych stężeń produktu leczniczego Victrelis nie zostały bezpośrednio ocenione.
Inhibitor proteazy HIV		
Atazanawir/Rytonawir (atazanawir w dawce 300 mg/rytonawir 100 mg na dobę + Victrelis 400 mg trzy razy na dobę)	boceprewir AUC ↔ 5% boceprewir C _{max} ↓ 7% boceprewir C _{min} ↔ 18% atazanawir AUC ↓ 35% atazanawir C _{max} ↓ 25%	Jednoczesne stosowanie atazanawiru/rytonawiru z boceprewirem doprowadziło do mniejszej ekspozycji na atazanawir, co może się wiązać z mniejszą skutecznością i utratą kon-

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcje* (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)	Zalecenia dotyczące skojarzonego podawania
	<p>atazanawir C_{min} ↓ 49%</p> <p>rytonawir AUC ↓ 36%</p> <p>rytonawir C_{max} ↓ 27%</p> <p>rytonawir C_{min} ↓ 45%</p>	<p>troli nad zakażeniem wirusem HIV. Takie postępowanie można wziąć pod uwagę w indywidualnych przypadkach, jeśli zostanie uznane za konieczne, u pacjentów z supresją wirerii HIV i ze szczepem HIV bez podejrzewanej oporności na dany schemat leczenia zakażenia wirusem HIV. Konieczne jest dokładne monitorowanie parametrów klinicznych i laboratoryjnych.</p>
Darunawir/Rytonawir (darunawir w dawce 600 mg/rytonawir w dawce 100 mg dwa razy na dobę + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	<p>boceprewir AUC ↓ 32%</p> <p>boceprewir C_{max} ↓ 25%</p> <p>boceprewir C_{min} ↓ 35%</p> <p>darunawir AUC ↓ 44%</p> <p>darunawir C_{max} ↓ 36%</p> <p>darunawir C_{min} ↓ 59%</p> <p>rytonawir AUC ↓ 27%</p> <p>rytonawir C_{max} ↔ 13%</p> <p>rytonawir C_{min} ↓ 45%</p>	<p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania darunawiru/rytonawiru i produktu leczniczego Victrelis.</p>
Lopynawir/Rytonawir (lopynawir w dawce 400 mg/rytonawir w dawce 100 mg dwa razy na dobę + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)	<p>boceprewir AUC ↓ 45%</p> <p>boceprewir C_{max} ↓ 50%</p> <p>boceprewir C_{min} ↓ 57%</p> <p>lopynawir AUC ↓ 34%</p> <p>lopynawir C_{max} ↓ 30%</p> <p>lopynawir C_{min} ↓ 43%</p> <p>rytonawir AUC ↓ 22%</p> <p>rytonawir C_{max} ↔ 12%</p> <p>rytonawir C_{min} ↓ 42%</p>	<p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lopynawiru/rytonawiru i produktu leczniczego Victrelis.</p>
Rytonawir (rytonawir w dawce 100 mg na dobę + Victrelis w dawce 400 mg trzy razy na dobę)	<p>boceprewir AUC ↔ 19%</p> <p>boceprewir C_{max} ↓ 27%</p> <p>boceprewir C_{min} ↔ 4%</p> <p>(zahamowanie aktywności CYP3A)</p>	<p>W przypadku podawania boceprewiru tylko z rytonawirem, stężenie boceprewiru ulega zmniejszeniu.</p>
Inhibitory integrazy		
Raltegrawir	Nie badano	<p>Na podstawie danych teoretycznych można przypuszczać, że skojarzenie boceprewiru z raltegrawirem nie powinno spowodować żadnych istotnych klinicznie interakcji. Jednakże, do czasu uzyskania dodatkowych danych zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w przypadku stosowania tego połączenia leków.</p>
Inhibitory reduktazy HMG CoA		
Atorwastatyna (atorwastatyna w pojedynczej dawce wynoszącej 40 mg + Victrelis w dawce 800 mg trzy	<p>boceprewir AUC ↔ 5%</p> <p>boceprewir C_{max} ↔ 4%</p>	<p>Zwiększenie ekspozycji ustrojowej na atorwastatynę w przypadku podawania jednocześnie z produktem leczni-</p>

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcje* (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)	Zalecenia dotyczące skojarzonego podawania
<p>razy na dobę)</p> <p>Prawastatyna (prawastatyna w pojedynczej dawce wynoszącej 40 mg + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>atorwastatyna AUC ↑ 130% atorwastatyna C_{max} ↑ 166% (zahamowanie aktywności CYP3A i OATPB1)</p> <p>boceprewir AUC ↔ 6% boceprewir C_{max} ↔ 7% prawastatyna AUC ↑ 63% prawastatyna C_{max} ↑ 49% (zahamowanie aktywności OATPB1)</p>	<p>czym Victrelis. Gdy konieczne jest skojarzenie tych produktów należy rozważyć podanie atorwastatyny w możliwie najniższej dawce początkowej i zwiększanie dawki do momentu uzyskania pożądanego efektu klinicznego z jednoczesną kontrolą bezpieczeństwa leczenia. U pacjentów przyjmujących aktualnie atorwastatynę należy rozważyć zmniejszenie dawki leku w przypadku włączenia produktu leczniczego Victrelis. Zaleca się dodatkową kontrolę stanu klinicznego, jeśli dobową dawkę atorwastatyny przekracza 40 mg.</p> <p>Zwiększenie ekspozycji ustrojowej na prawastatynę w przypadku jej podawania jednocześnie z produktem leczniczym Victrelis. Leczenie prawastatyną w zalecanej dawce można rozpocząć w przypadku skojarzenia z produktem leczniczym Victrelis. Ścisłe monitorowanie stanu klinicznego jest uzasadnione.</p>
Leki immunosupresyjne		
<p>Cyklosporyna (cyklosporyna w pojedynczej dawce wynoszącej 100 mg + Victrelis w pojedynczej dawce wynoszącej 800 mg) (cyklosporyna w pojedynczej dawce wynoszącej 100 mg + Victrelis w dawkach wielokrotnych wynoszących 800 mg trzy razy na dobę)</p> <p>Takrolimus (takrolimus w pojedynczej dawce wynoszącej 0,5 mg + Victrelis w pojedynczej dawce wynoszącej 800 mg) (takrolimus w pojedynczej dawce wynoszącej 0,5 mg + Victrelis w dawce 800 mg trzy razy na dobę)</p>	<p>boceprewir AUC ↔ 16% boceprewir C_{max} ↔ 8% cyklosporyna AUC ↑ 168% cyklosporyna C_{max} ↑ 101% (zahamowanie aktywności CYP3A – wpływ na cyklosporynę)</p> <p>boceprewir AUC ↔ bez zmian boceprewir C_{max} ↔ 3% takrolimus AUC ↑ 1610% takrolimus C_{max} ↑ 890% (zahamowanie aktywności CYP3A – wpływ na takrolimus)</p>	<p>Należy przewidzieć możliwość dostosowania dawki cyklosporyny w przypadku podawania jej jednocześnie z produktem leczniczym Victrelis i ściśle monitorować stężenie cyklosporyny we krwi oraz często przeprowadzać ocenę czynności nerek i ocenę pod kątem występowania działań niepożądanych związanych z cyklosporyną.</p> <p>W przypadku podawania produktu leczniczego Victrelis jednocześnie z takrolimusem konieczne jest istotne zmniejszenie dawki i wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami takrolimusu oraz ściśle monitorowanie stężenia takrolimusu we krwi i częste oceny czynności nerek oraz ocena pod kątem występowania działań niepożądanych związanych z takrolimusem.</p> <p>W przypadku podawania produktu leczniczego Victrelis jednocześnie z substratami CYP3A4/5 o wąskim oknie terapeutycznym zaleca się moni-</p>
<p>Syrolimus</p>	<p>Nie badano (zahamowanie aktywności CYP3A)</p>	

Produkty lecznicze według obszarów terapeutycznych	Interakcje* (proponowane mechanizmy działania, jeśli są znane)	Zalecenia dotyczące skojarzonego podawania
Narkotyczne leki przeciwbólowe		
Metadon	Nie badano (zahamowanie aktywności CYP3A)	torowanie leczenia. U poszczególnych pacjentów po włączeniu lub odstawieniu produktu leczniczego Victrelis może być konieczne dodatkowe zwiększenie dawki metadonu w celu zapewnienia skutecznych klinicznie stężeń leku we krwi. W przypadku podawania produktu leczniczego Victrelis jednocześnie z substratami CYP3A4/5 o wąskim oknie terapeutycznym zaleca się monitorowanie leczenia. U poszczególnych pacjentów po włączeniu lub odstawieniu produktu leczniczego Victrelis może być konieczne dodatkowe zwiększenie dawki metadonu w celu zapewnienia skutecznych klinicznie stężeń leku we krwi.
Doustne środki antykoncepcyjne		
Drospirenon/etynyloestradiol (drospirenon 3 mg na dobę + etynyloestradiol 0,02 mg na dobę + Victrelis 800 mg trzy razy na dobę)	drospirenon AUC ↑ 99% drospirenon C _{max} ↑ 57% etynyloestradiol AUC ↓ 24% etynyloestradiol C _{max} ↔ (drospirenon – hamowanie CYP3A4/5)	Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami predysponującymi do hiperkaliemii lub u pacjentów przyjmujących leki moczopędne oszczędzające potas. Należy rozważyć stosowanie alternatywnych produktów antykoncepcyjnych u tych pacjentów.
Leki uspokajające		
Midazolam (podanie doustne) (4 mg pojedyncza dawka doustna + Victrelis 800 mg trzy razy na dobę)	midazolam AUC ↑ 430% midazolam C _{max} ↑ 177% (hamowanie CYP3A4/5)	Skojarzone podawanie midazolamu i triazolamu w postaci doustnej z produktem leczniczym Victrelis jest przeciwwskazane.
Triazolam (podanie doustne)	Interakcji nie badano (hamowanie CYP3A4/5)	
Alprazolam, midazolam, triazolam (podanie dożylnie)	Interakcji nie badano (hamowanie CYP3A4/5)	Należy prowadzić ściśle monitorowanie kliniczne w kierunku depresji oddechowej i (lub) długotrwałego działania uspokajającego podczas skojarzonego podawania produktu leczniczego Victrelis z dożylnymi benzodiazepinami (alprazolam, midazolam, triazolam). Należy rozważyć dostosowanie dawki benzodiazepin.

* Interakcje produktu leczniczego Victrelis z innymi produktami leczniczymi (zmiana średniego szacowanego współczynnika produktu leczniczego Victrelis w skojarzeniu z jednocześnie podawanym lekiem/produkt leczniczy Victrelis w monoterapii): ↓ oznacza zmniejszenie średniego szacowanego współczynnika o > 20%; ↑ oznacza zwiększenie średniego szacowanego współczynnika o > 25%; brak działania (↔) oznacza zmniejszenie średniego szacowanego współczynnika o ≤ 20% lub zwiększenie średniego szacowanego współczynnika o ≤ 25%.

** 0-8 godzin.

4.2.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leczenie skojarzone produktem leczniczym Victrelis, peginterferonem alfa oraz rybawiryną może u niektórych pacjentów wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, że w związku z leczeniem opisywano zmęczenie, zawroty głowy, omdlenia, wahania ciśnienia krwi oraz niewyraźne widzenie.

4.2.13 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie żadna postać leku boceprewir nie jest refundowana ze środków publicznych.

4.2.14 Obecne reguły refundacji dotyczące leku Victrelis®

Obecnie żaden preparat leku boceprewir nie jest w Polsce objęty refundacją ze środków publicznych.

4.3 Opis komparatora – Pegasys® (peginterferon alfa 2a)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 19 grudnia 2011 roku (*ChPL Pegasys 2011*).

4.3.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Wielka Brytania.

Numer pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/02/221/001, EU/1/02/221/002

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 20.06.2002/20.06.2007r.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 19.12.2011 r.

4.3.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Lek immunostymulujący/cytokina.

4.3.3 Kod ATC

L03A B11.

4.3.4 Dostępne preparaty

Pegasys 135 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań

Pegasys, 180 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań

Pegasys, 135 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Pegasys, 180 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Pegasys, 135 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Pegasys, 180 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

4.3.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Pegylowana postać interferonu alfa-2a (Pegasys) powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksygliolu polietylenowego). Produkt Pegasys wykazuje w warunkach in vitro działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a.

Interferon alfa-2a jest sprzężony z bis-monometoksyglikiem polietylenowym w sposób polegający na kowalencyjnym podstawieniu jednego mola polimeru/mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 60 000, z czego cząsteczka białkowa stanowi w przybliżeniu 20 000.

U chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C odpowiadających na leczenie produktem Pegasys w dawce 180 mikrogramów do zmniejszenia miana HCV RNA dochodzi w dwóch fazach. W fazie pierwszej miano to zmniejsza się w ciągu 24 do 36 godzin od podania pierwszej dawki produktu Pegasys. W drugiej fazie (w kolejnych 4 do 16 tygodniach) do zmniejszenia miana dochodzi u tych chorych, którzy ostatecznie osiągają trwałą odpowiedź wirusologiczną. Rybawiryne w leczeniu skojarzonym z pegylowanym interferonem alfa-2a lub interferonem alfa nie wywiera znaczącego wpływu na kinetykę wirusa w ciągu pierwszych 4-6 tygodni.

U zdrowych ochotników, po podaniu pojedynczej dawki 180 mikrogramów produktu Pegasys we wstrzyknięciu podskórnym peginterferon alfa-2a był wykrywalny w surowicy krwi po 3-6 godzinach.

W ciągu 24 godzin stężenie leku w surowicy osiągało ok. 80 % wartości maksymalnej. Absorpcja leku jest przedłużona w czasie, a maksymalne stężenie w surowicy krwi osiągnięte jest po 72-96 godzinach od podania. Całkowita biodostępność produktu Pegasys wynosi 84 %, podobnie jak biodostępność interferonu alfa-2a.

Po podaniu dożylnym u ludzi peginterferon alfa-2a jest wykrywany głównie we krwi i płynie pozakomórkowym, a objętość dystrybucji (Dv) w stanie stacjonarnym wynosi 6 do 14 litrów. Z badań bilansu masy, dystrybucji tkankowej oraz badań autoradioluminograficznych całego ciała przeprowadzonych na szczurach wynika, że peginterferon alfa-2a poza osiągnięciem dużego stężenia we krwi, znajduje się także w wątrobie, nerkach i szpiku kostnym.

Nie opisano w pełni metabolizmu produktu Pegasys, niemniej badania na szczurach wskazują, że głównym narządem eliminującym znakowany radioaktywnie produkt są nerki. U ludzi klirens peginterferonu alfa-2a jest około 100 razy wolniejszy w porównaniu z klirensem endogennego interferonu alfa-2a. Po podaniu dożylnym, okres półtrwania peginterferonu alfa-2a wynosi u zdrowych osobników około 60-80 godzin, podczas gdy standardowego interferonu – około 3-4 godzin. U pacjentów okres półtrwania po podaniu podskórnym jest dłuższy i wynosi średnio 160 godzin (84-353 godziny). Okres półtrwania może odzwierciedlać nie tylko fazę eliminacji związku, ale także przedłużone wchłanianie produktu Pegasys.

Po podaniu raz w tygodniu, zarówno u osób zdrowych, jak i u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, obserwowano proporcjonalny do dawki wzrost ekspozycji na Pegasys.

W porównaniu do dawki jednorazowej, stosowanie u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C produktu Pegasys jeden raz w tygodniu przez pierwsze 6-8 tygodni prowadzi do 2-3 krotnego zwiększenia stężenia peginterferonu alfa-2a w surowicy krwi. W przypadku dalszego stosowania (ponad 8 tygodni, jedna dawka na tydzień) nie obserwuje się dalszej kumulacji. Stosunek stężenia maksymalnego do minimalnego po 48 tygodniach leczenia wynosi 1,5 do 2,0. Stężenie peginterferonu alfa-2a utrzymuje się w surowicy krwi przez cały tydzień (168 godzin).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Zaburzenie czynności nerek wiąże się z niewielkim zmniejszeniem wartości całkowitego klirensu oraz wydłużeniem okresu półtrwania produktu Pegasys. U 3 chorych z wartością klirensu kreatyniny pomiędzy 20 i 40 ml/min, średnia wartość całkowitego klirensu była mniejsza o 25 % w porównaniu do chorych z prawidłową czynnością nerek. U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializą, klirens leku jest zmniejszony o 25 do 45 %. W przypadku stosowania dawki 135 mikrogramów osiągnano podobną ekspozycję na lek, jak w przypadku podawania 180 mikrogramów u chorych z prawidłową czynnością nerek. Zaleca się także zapoznanie się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) rybawiryny przed zastosowaniem produktu Pegasys w terapii skojarzonej z rybawiryną.

Płeć

U zdrowych kobiet i mężczyzn farmakokinetyka produktu Pegasys po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym jest podobna.

Osoby w wieku podeszłym

W porównaniu do młodych zdrowych ochotników, u chorych powyżej 62. roku życia wchłanianie produktu Pegasys po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 180 mikrogramów było nieco opóźnione, ale nadal stałe (t_{max} 115 godzin u osób w wieku powyżej 62 lat vs. 82 godziny u młodszych). Wartość pola powierzchni pod krzywą stężenia leku w surowicy krwi (AUC) była nieznacznie większa u osób w podeszłym wieku (1663 w porównaniu do 1295 ng x godz/ml), ale maksymalne stężenie w surowicy krwi było podobne u osób powyżej 62. roku życia i młodych (9,1 w porównaniu do 10,3 ng/ml). Wyniki analizy ekspozycji na lek, odpowiedzi farmakodynamicznej oraz tolerancji leku pozwa-

lają na stwierdzenie, że nie ma konieczności stosowania mniejszych dawek produktu Pegasys u chorych w wieku podeszłym.

Zaburzenie czynności wątroby

Farmakokinetyka produktu Pegasys jest podobna u zdrowych ochotników i chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Podobną ekspozycję na lek oraz profil farmakokinetyczny obserwowano zarówno u pacjentów z marskością (grupa A według Child-Pugh) jak i bez marskości.

Miejsce podawania leku

Miejsce wstrzykiwania podskórnego produktu Pegasys powinno być ograniczone do okolicy brzucha i ud, ponieważ wielkość wchłaniania obliczona w oparciu o krzywą AUC wskazuje, że po wstrzyknięciu w okolicę brzucha i ud wchłanianie jest o około 20 – 30% większe. W porównaniu do podania w okolicę brzucha i ud, podanie w okolicę ramienia prowadziło do zmniejszonej ekspozycji na Pegasys.

4.3.6 Wskazania

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Produkt Pegasys wskazany jest w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych, ze stwierdzonym HCV RNA w surowicy krwi, również w przypadkach z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym, klinicznie stabilnym zakażeniem HIV.

Optymalnym sposobem leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C produktem Pegasys jest jego zastosowanie w skojarzeniu z rybawiryną. Skojarzone leczenie produktem Pegasys i rybawiryną jest zalecane u chorych wcześniej nieleczonych i u pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowane leczenie interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną.

Monoterapia jest wskazana głównie w przypadkach nietolerancji rybawiryny lub gdy jest ona przeciwwskazana.

4.3.7 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Przed zastosowaniem terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego

dla rybawiryny. W niniejszym opracowaniu nie przedstawiono sposobu dawkowania u chorych na zapalenie wątroby typu B, ponieważ nie jest to wskazanie oceniane w raporcie.

Dawki i czas trwania leczenia

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C - leczenie pacjentów wcześniej nieleczonych

Zalecane jest stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów, podawanej jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicę brzucha lub uda, w skojarzeniu z doustnie podaną rybawiryną lub w monoterapii.

Dawki rybawiryny zalecane w terapii skojarzonej z produktem Pegasys przedstawiono w tabeli poniżej. Rybawiryna powinna być przyjmowana w trakcie posiłków

Tabela 279. Zalecane dawkowanie w terapii skojarzonej u pacjentów zakażonych wirusem HCV.

Genotyp	Dawka produktu Pegasys	Dawka rybawiryny	Czas terapii
Genotyp 1 z niską wiremią i RVR*	180 mikrogramów	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 tygodnie lub 48 tygodni
Genotyp 1 z wysoką wiremią i RVR*	180 mikrogramów	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 tygodni
Genotyp 4 z RVR*	180 mikrogramów	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	24 tygodnie lub 48 tygodni
Genotyp 1 lub 4 bez RVR*	180 mikrogramów	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 tygodni
Genotyp 2 lub 3 bez RVR**	180 mikrogramów	800 mg	24 tygodnie
Genotyp 2 lub 3 z niską wiremią z RVR**	180 mikrogramów	800 mg ***	16 tygodni*** lub 24 tygodnie
Genotyp 2 lub 3 z wysoką wiremią z RVR**	180 mikrogramów	800 mg	24 tygodnie

* HCV RNA niewykrywalny w 4. oraz 24. tygodniu;

** ujemny RNA HCV w 4. tygodniu;

*** nie jest jasne, czy większa dawka rybawiryny (np. 1000/1200 mg/dobę daje wyższe odsetki SVR niż dawka 800 mg/dobę, wówczas gdy leczenie zostaje skrócone do 16 tygodni.

Czas leczenia

Czas leczenia skojarzonego z rybawiryną w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu C zależy od genotypu wirusa. Pacjenci zakażeni genotypem 1, którzy w 4. tygodniu mają wykrywalny HCV RNA, niezależnie od wartości wiremii przed leczeniem, powinni być leczeni przez okres 48 tygodni.

Leczenie trwające 24 tygodnie może być rozważone u pacjentów zakażonych:

- genotypem 1, z niskim mianem wirusa przed leczeniem ($\leq 800\ 000$ j.m./ml)
- genotypem 4 u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu. Jednakże, leczenie trwające 24 tygodnie może być związane z większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 48 tygodni. U tych pacjentów przed podjęciem decyzji o czasie trwania leczenia należy wziąć pod uwagę tolerancję leczenia skojarzonego oraz dodatkowe czynniki, takie jak stopień włóknienia.

U pacjentów zakażonych genotypem 1 i wysokim mianem wirusa przed leczeniem ($>800\ 000$ j.m./ml), u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu, skrócenie czasu leczenia powinno być rozważone z większą ostrożnością, ponieważ dostępne ograniczone dane sugerują, że może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

Pacjenci zakażeni genotypem 2 lub 3, którzy mają wykrywalny HCV RNA w 4. tygodniu leczenia, niezależnie od wartości wirerii przed leczeniem, powinni otrzymywać leczenie przez 24 tygodnie. Leczenie trwające jedynie przez 16 tygodni może być rozważone u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 z niskim mianem wirusa ($\leq 800\ 000$ j.m./ml) przed leczeniem, u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV RNA jest ujemny. Ogólnie leczenie trwające 16 tygodni może być związane z niższą szansą uzyskania odpowiedzi wirusologicznej i wyższym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 24 tygodnie. U tych pacjentów tolerancja leczenia skojarzonego i obecność dodatkowych klinicznych lub prognostycznych czynników takich jak stopień włóknienia powinny być brane pod uwagę przy rozważaniu odstępstw od standardowej długości leczenia trwającej 24 tygodnie. Skrócenie czasu leczenia u pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 z wysokim mianem wirusa HCV RNA ($> 800\ 000$ j.m./ml) przed leczeniem, którzy mają niewykrywalne.

HCV RNA w 4. tygodniu leczenia, powinno być rozważone z większą ostrożnością, gdyż może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów zakażonych genotypem 5 lub 6, dlatego zalecane jest u tych pacjentów leczenie skojarzone przez 48 tygodni dawką rybawiryny wynoszącą 1000/1200 mg na dobę.

Ostateczny kliniczny wpływ skrócenia początkowego leczenia do 16 tygodni zamiast leczenia trwającego 24 tygodnie jest nieznany, biorąc pod uwagę potrzebę leczenia pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie i z nawrotem wirerii po leczeniu.

Zalecany czas leczenia produktem Pegasys w monoterapii wynosi 48 tygodni.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C - pacjenci uprzednio leczeni

Zalecaną dawką produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 µg podawane jeden raz w tygodniu, w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Dla pacjentów <75 kg i ≥75 kg, dawki rybawiryny powinny wynosić, niezależnie od genotypu, odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę.

Pacjenci, u których wykryto wirusa w 12. tygodniu powinni zakończyć leczenie. Zalecany całkowity czas trwania terapii to 48 tygodni. Jeśli rozważa się leczenie u pacjentów zarażonych genotypem 1 wirusa, nieodpowiadających na poprzednie leczenie skojarzone peginterferonem i rybawiryną, zalecany całkowity czas trwania terapii to 72 tygodnie.

Współistniejące zakażenia HIV-HCV

Zalecaną dawką produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną jest 180 mikrogramów 1 raz w tygodniu podskórnie przez okres 48 tygodni. Dla pacjentów zarażonych wirusem HCV o genotypie 1 oraz masie ciała <75 kg i ≥75 kg, dawki rybawiryny powinny wynosić odpowiednio 1000 mg na dobę i 1200 mg na dobę. Pacjenci zarażeni wirusem HCV o genotypie innym niż 1 powinni otrzymywać 800 mg rybawiryny na dobę. Czas terapii krótszy niż 48 tygodni nie jest wystarczająco zbadany.

Przewidywanie odpowiedzi na leczenie i jej braku - u pacjentów wcześniej nieleczonych

Wczesna odpowiedź wirusologiczna po 12. tygodniu leczenia, definiowana jako spadek wiremii o 2 log lub obniżenie się poziomu HCV RNA poniżej progu wykrywalności, okazała się być wartością prognostyczną dla uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej.

Tabela 280. Wartość prognostyczna odpowiedzi wirusologicznej po 12. tygodniu w przypadku stosowania zalecanego schematu dawkowania produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną.

Genotyp	Brak odpowiedzi po 12. tygodniu	Wynik negatywny		Wynik pozytywny		
		Brak trwałej odpowiedzi wirusologicznej	Wartość prognostyczna	Odpowiedź po 12. tygodniu	Trwała odpowiedź wirusologiczna	Wartość prognostyczna
Genotyp 1 (n=569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genotyp 2 i 3 (n=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

W monoterapii produktem Pegasys negatywna wartość prognostyczna trwałej odpowiedzi wirusologicznej wynosi 98%.

Podobną negatywną wartość prognostyczną obserwowano u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV leczonych produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną (odpowiednio 100% (130/130) lub 98% (83/85)). Pozytywną wartość prognostyczną wynoszącą 45% (50/110) i 70% (59/84) obserwowano dla genotypu 1 i genotypu 2/3 u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV otrzymujących leczenie skojarzone.

Przewidywanie odpowiedzi na leczenie i jej braku - u pacjentów uprzednio leczonych

U pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii leczonych ponownie przez 48 lub 72 tygodnie, supresja wirusa w 12. tygodniu (niewykrywalny HCV RNA definiowany jako < 50 j.m./ml) okazała się być czynnikiem predykcyjnym trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Prawdopodobieństwo nieosiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 48. lub 72. tygodniu leczenia, jeśli supresji wirusa nie uzyskano w 12. tygodniu, wyniosło odpowiednio 96% (363 z 380) i 96% (324 z 339). Prawdopodobieństwo osiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 48. lub 72. tygodniu leczenia, jeśli supresję wirusa uzyskano w 12. tygodniu, wyniosło odpowiednio 35% (20 z 57) i 57% (57 z 100).

Modyfikacja dawki w przypadku działań niepożądanych

Zasady ogólne

Jeżeli niezbędne jest zredukowanie dawki leku spowodowane przez średnio nasilone lub ciężkie działania niepożądane (kliniczne i(lub) stwierdzone w badaniach dodatkowych), zazwyczaj wystarczające jest jej początkowe zmniejszenie do 135 mikrogramów na tydzień. Niemniej jednak, w niektórych przypadkach, może być konieczna dalsza redukcja do 90 lub 45 mikrogramów. Ponowne zwiększanie dawki lub powrót do dawki początkowej można rozważyć po zmniejszeniu się stopnia nasilenia działań niepożądanych.

Układ krwiotwórczy

Redukcja dawki leku jest zalecana w przypadku zmniejszenia się liczby neutrofilów do wartości $< 750/\text{mm}^3$. U chorych z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych (ANC) $< 500/\text{mm}^3$ należy przerwać leczenie produktem Pegasys do czasu, gdy wartość ANC osiągnie $> 1000/\text{mm}^3$.

Leczenie można wówczas wznowić w początkowej dawce 90 mikrogramów i monitorować liczbę neutrofilów.

Redukcja dawki do 90 mikrogramów zalecana jest także w przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi do $<50\,000/\text{mm}^3$. W przypadku zmniejszenia tej liczby do wartości $<25\,000/\text{mm}^3$ zalecane jest przerwanie leczenia.

W razie wystąpienia niedokrwistości w trakcie terapii należy natychmiast postępować według poniższych zasad. Dawkę rybawiryny należy zredukować do 600 miligramów/dobę (200 miligramów rano i 400 miligramów wieczorem), jeśli dojdzie do wystąpienia jednego z następujących objawów niepożądanych: (1) u chorego bez istotnych chorób układu sercowo–naczyniowego nastąpi zmniejszenie stężenia hemoglobiny do wartości $<10\text{ g/dl}$ ale $\geq 8,5\text{ g/dl}$ lub (2) u chorego ze stabilną chorobą układu sercowo–naczyniowego dojdzie do zmniejszenia stężenia hemoglobiny o $\geq 2\text{ g/dl}$ w trakcie 4 kolejnych tygodni w dowolnym okresie leczenia. Nie zaleca się powrotu do dawki początkowej rybawiryny. Leczenie rybawiryną powinno zostać całkowicie przerwane, jeśli dojdzie do wystąpienia jednego z następujących objawów niepożądanych: (1) u chorego bez istotnych chorób układu sercowo–naczyniowego nastąpi zmniejszenie stężenia hemoglobiny do wartości $<8,5\text{ g/dl}$; (2) u chorego ze stabilną chorobą układu sercowo–naczyniowego utrzymuje się stężenie hemoglobiny $<12\text{ g/dl}$ pomimo 4 tygodni leczenia dawką zredukowaną. Jeżeli nieprawidłowość ustąpi, można wznowić leczenie rybawiryną w dawce 600 miligramów na dobę; dalsze zwiększanie dawki do 800 miligramów na dobę zależy od indywidualnej decyzji lekarza prowadzącego. Powrót do dawki początkowej nie jest zalecany.

Tabela 281. Dawkowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.

	Redukcja dawki rybawiryny do 600 mg	Odstawienie rybawiryny	Redukcja dawki produktu Pegasys do 135 lub 90 lub 45 mikrogramów	Odstawienie produktu Pegasys	Przerwanie leczenia skojarzonego
Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC)	-	-	$< 750/\text{mm}^3$	$< 500/\text{mm}^3$	-
Liczba płytek krwi	-	-	$< 50\,000/\text{mm}^3$ $> 25\,000/\text{mm}^3$	-	$< 25\,000/\text{mm}^3$
Stężenie Hb – bez choroby układu sercowo–naczyniowego	$< 10\text{ g/dl}$ i $\geq 8,5\text{ g/dl}$	$< 8,5\text{ g/dl}$	-	-	-
Stężenie Hb – stabilna choroba układu sercowo–naczyniowego	spadek o $\geq 2\text{ g/dl}$ w trakcie kolejnych 4 tygodni w dowolnym okresie leczenia	$<12\text{ g/dl}$ pomimo leczenia przez 4 tygodnie zredukowaną dawką	-	-	-

W przypadku nietolerancji rybawiryny, leczenie produktem Pegasys należy kontynuować w monoterapii.

Czynność wątroby

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C często występują wahania nieprawidłowych wartości wyników badań czynności wątroby. Podobnie jak w przypadku leczenia innymi produktami interferonu alfa, również podczas stosowania produktu Pegasys obserwowano zwiększenie aktywności AIAT powyżej wartości początkowych, także u chorych, u których uzyskiwano odpowiedź wirusologiczną.

W badaniach klinicznych nad przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C u 8 spośród 451 pacjentów leczonych terapią skojarzoną, obserwowano izolowane zwiększenie aktywności AIAT (≥ 10 x górna granica wartości prawidłowych lub ≥ 2 x wartość początkowa dla chorych z wartością początkową AIAT ≥ 10 x górna granica wartości prawidłowych), które ustąpiło bez redukcji dawek stosowanych leków. Jeżeli jednak obserwowane jest stopniowe zwiększenie lub utrzymujące się w czasie zwiększenie aktywności AIAT, dawkę należy początkowo zredukować do 135 mikrogramów.

Jeśli pomimo redukcji dawki nadal postępuje zwiększenie aktywności AIAT lub jeżeli oprócz zwiększenia aktywności AIAT występuje także zwiększenie stężenia bilirubiny lub objawy niewyrównanej niewydolności wątroby, leczenie należy przerwać

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B nierzadko stwierdza się przejściowe zwiększenia aktywności AIAT, czasem do poziomu dziesięciokrotnie przewyższającego górną granicę normy, co może być odzwierciedleniem klirensu immunologicznego. Leczenia nie należy na ogół rozpoczynać, jeżeli aktywność AIAT przekracza 10 razy górną granicę normy. Należy rozważyć kontynuowanie terapii z częstszą kontrolą czynności wątroby w momentach wzrostu aktywności AIAT. W razie obniżenia dawki produktu Pegasys lub przerwania stosowania tego leku leczenie można podjąć na nowo po powrocie prawidłowych wartości omawianego parametru.

Szczególne grupy chorych

Chorzy w podeszłym wieku

Stosowanie produktu Pegasys u chorych w podeszłym wieku nie wymaga modyfikacji w stosunku do ogólnie zalecanego dawkowania 180 mikrogramów jeden raz na tydzień.

Dzieci i młodzież

Tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności są dostępne dla dzieci i młodzieży (6-18 lat). Pegasys jest przeciwwskazany u noworodków i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w preparacie alkoholu benzylowego.

Chorzy z zaburzeniem czynności nerek

U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczenie zaczynać należy od dawki 135 mikrogramów. Niezależnie od dawki początkowej oraz stopnia zaawansowania niewydolności nerek, należy ściśle monitorować stan pacjentów, a w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, odpowiednio zredukować dawkę.

Chorzy z zaburzeniem czynności wątroby

Wykazano bezpieczeństwo i skuteczność produktu Pegasys w przypadku stosowania u chorych z wyrównaną marskością wątroby (grupa A wg klasyfikacji Child-Pugh). Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności produktu Pegasys u chorych z niewyrównaną marskością wątroby (grupa B lub C w klasyfikacji Child-Pugh lub chorzy z krwawieniami z żyłaków przełyku).

Klasyfikacja Child-Pugh dzieli chorych na grupy A, B, C (z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim stopniem nasilenia objawów), co odpowiada wartościom skali punktowej odpowiednio: 5–6, 7–9 i 10-15.

4.3.8 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, interferony alfa lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.
- Zapalenie wątroby o etiologii autoimmunologicznej.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub niewyrównana marskość wątroby.
- Noworodki i dzieci poniżej 3 lat, ze względu na obecność w preparacie alkoholu benzylowego
- Wywiad obciążony ciężką chorobą serca, w tym niestabilną lub niedostatecznie kontrolowaną chorobą serca w okresie ostatnich 6 miesięcy.
- Rozpoczęcie leczenia produktem Pegasys jest przeciwwskazane u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV i marskością wątroby lub zmianami ≥ 6 w skali Child-Pugh, chyba, że zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej zostało wywołane wyłącznie przez takie leki jak atazanawir i indynawir.
- Leczenie skojarzone produktem Pegasys i telbivudyną.

W przypadku planowania terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną, należy zapoznać się również z przeciwwskazaniami do stosowania rybawiryny zamieszczonymi w jej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

4.3.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne oraz ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

U niektórych pacjentów podczas leczenia produktem Pegasys, jak również, nawet po jego zakończeniu (w większości, w ciągu pierwszych sześciu miesięcy obserwacji po zakończeniu leczenia), opisywano występowanie ciężkich objawów ze strony OUN, w szczególności depresji, jak również myśli i prób samobójczych. Ponadto, podczas leczenia interferonami alfa, obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym zachowania agresywne (czasem skierowane wobec innych osób, takie jak wyobrażenia o popełnieniu morderstwa), zaburzenia dwubiegunowe, stan maniakalny, splątanie oraz zmiany stanu psychicznego. Pacjenci powinni być poddawani ścisłej obserwacji w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych świadczących o zaburzeniach psychicznych. W przypadku stwierdzenia takich objawów, lekarz prowadzący powinien rozważyć potencjalny stopień ciężkości tych działań niepożądanych leku i ocenić wskazania do zastosowania odpowiednich środków leczniczych. Jeśli objawy psychiczne utrzymują się lub ulegają nasileniu, lub też wystąpią myśli samobójcze, zaleca się przerwanie podawania produktu Pegasys, obserwację pacjenta i zapewnienie mu odpowiedniej pomocy psychiatrycznej.

Pacjenci chorujący obecnie lub w przeszłości na poważne choroby psychiczne

Jeśli leczenie produktem Pegasys u pacjenta chorującego obecnie lub w przeszłości na poważną chorobę psychiczną jest w opinii lekarza niezbędne, można je rozpocząć jedynie pod warunkiem zapewnienia pacjentowi odpowiedniej, zindywidualizowanej diagnostyki i terapii zaburzeń psychicznych.

W przypadku planowania terapii skojarzonej produktem Pegasys z rybawiryną, należy zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

Wszyscy chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C przed włączeniem do badań klinicznych, mieli wykonaną biopsję, ale w pewnych przypadkach (np. chorzy zakażeni genotypem 2 lub 3) podjęcie leczenia jest możliwe bez potwierdzenia histologicznego. Przed rozpoczęciem leczenia decyzję o wykonaniu biopsji należy podejmować w odniesieniu do aktualnie obowiązujących zaleceń.

U pacjentów z prawidłową aktywnością AIAT progresja włóknienia przebiega wolniej niż u pacjentów z podwyższoną aktywnością AIAT. Dlatego należy przed podjęciem decyzji o leczeniu rozważyć

inne kryteria np. genotyp wirusa, wiek pacjenta, obecność pozawątrobowych manifestacji objawów, ryzyko przeniesienia zakażenia itp.

Substancja pomocnicza: Alkohol benzylowy. Pegasys jest przeciwwskazany u niemowląt oraz małych dzieci w wieku do 3 lat ze względu na zawartość alkoholu benzylowego.

Badania laboratoryjne przed rozpoczęciem leczenia oraz w czasie jego prowadzenia

U wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia produktem Pegasys zalecane jest wykonanie standardowego zestawu badań hematologicznych i biochemicznych.

Poniższe wartości mogą być uważane za początkowe dla rozpoczęcia leczenia:

- liczba płytek krwi $\geq 90000/\text{mm}^3$;
- bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$;
- prawidłowo kontrolowana czynność tarczycy (TSH i T4).

Badania hematologiczne należy powtarzać po 2 i 4 tygodniach, a badania biochemiczne – w 4. tygodniu leczenia. Dodatkowe badania należy wykonywać okresowo w trakcie całej terapii.

W badaniach klinicznych stwierdzono, że stosowanie produktu Pegasys wiązało się ze zmniejszeniem zarówno całkowitej liczby leukocytów jak i bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) we krwi obwodowej, zazwyczaj w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia. Rzadko obserwowano dalsze zmniejszenie wymienionych parametrów po 8 tygodniach leczenia. Zmniejszenie wartości ANC było odwracalne po redukcji dawki leku lub jego odstawieniu, większość pacjentów osiągała wartości mieszczące się w granicach normy w ciągu 8 tygodni, a wszyscy pacjenci po około 16 tygodniach osiąkali wartości sprzed leczenia.

W trakcie leczenia produktem Pegasys obserwowano zmniejszenie liczby płytek krwi; wartości te w okresie obserwacji po leczeniu, powracały do wartości sprzed rozpoczęcia terapii. W niektórych przypadkach może okazać się konieczna modyfikacja dawki leku.

Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny $< 10 \text{ g/dl}$) obserwowano z częstością do 15% wśród pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C w badaniach klinicznych dotyczących leczenia skojarzonego produktem Pegasys i rybawiryną. Częstość zależała od czasu trwania terapii i dawki rybawiryny. Ryzyko wystąpienia niedokrwistości jest większe w populacji kobiet.

Podobnie jak w przypadku innych interferonów, w razie podawania produktu Pegasys w skojarzeniu z innymi lekami mogącymi hamować czynność szpiku, zachować należy szczególną ostrożność.

Jak podano w literaturze, pancytopenia i hamowanie czynności szpiku występują w ciągu 3 do 7 tygodni po podaniu peginterferonu i rybawiryny jednocześnie z azatiopryną. Ta mielotoksyczność była odwracalna w ciągu 4 do 6 tygodni po zaprzestaniu leczenia przeciwwirusowego HCV z jednocześnie stosowaną azatiopryną i nie powracała po ponownym rozpoczęciu monoterapii którymkolwiek z tych leków.

Użycie produktu Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C u pacjentów z niepowodzeniem po wcześniejszej terapii nie było wystarczająco zbadane u pacjentów, którzy przerwali poprzednią terapię z powodu działań niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego. Lekarz rozważający decyzję o podjęciu leczenia u tych pacjentów powinien rozważyć ryzyko i korzyści płynące z ponownego leczenia.

Układ wewnętrzwydzielniczy

W trakcie podawania interferonów alfa, w tym produktu Pegasys, obserwowano zaburzenia czynności tarczycy lub nasilenie uprzednio istniejących zaburzeń ze strony tego narządu. Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić stężenie TSH i T4. Leczenie produktem Pegasys można rozpocząć lub kontynuować wówczas, gdy możliwe jest utrzymanie stężenia TSH w zakresie wartości prawidłowych stosując odpowiednie leczenie farmakologiczne. W trakcie leczenia należy oznaczać stężenie TSH, w przypadku wystąpienia objawów mogących sugerować zaburzenia czynności tarczycy). Tak jak w przypadku innych interferonów, podczas leczenia produktem Pegasys obserwowano przypadki hipoglikemii, hiperglikemii i cukrzycy. Pacjenci z powyższymi stanami chorobowymi, które nie są odpowiednio kontrolowane przez leki, nie powinni rozpoczynać monoterapii produktem Pegasys lub skojarzonej terapii produktem Pegasys z rybawiryną. Pacjenci, u których te stany rozwiną się podczas leczenia i nie mogą być kontrolowane lekami, powinni odstawić produkt Pegasys lub przerwać leczenie skojarzone produktem Pegasys z rybawiryną.

Układ sercowo–naczyniowy

W trakcie leczenia interferonem alfa, w tym produktem Pegasys, mogą wystąpić: nadciśnienie tętnicze, arytmie pochodzenia nadkomorowego, zastoinowa niewydolność serca, ból w klatce piersiowej i zawał serca. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia u chorych z rozpoznaną wcześniej chorobą serca wykonać badanie elektrokardiograficzne. Należy czasowo lub całkowicie zaprzestać leczenia w przypadku pogorszenia się czynności układu krążenia. Wskazaniem do zmniejszenia dawki rybawiryny lub zaprzestania jej podawania chorym ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, może być także wystąpienie niedokrwistości.

Czynność wątroby

Leczenie przerwać należy u chorych, u których w trakcie terapii dojdzie do dekompensacji czynności wątroby. W trakcie leczenia produktem Pegasys, podobnie jak w przypadku innych produktów interferonu alfa, obserwuje się zwiększenie aktywności AIAT powyżej wartości początkowej, również u chorych z odpowiedzią wirusologiczną. Leczenie należy przerwać, jeżeli zwiększenie aktywności AIAT ma charakter postępujący i klinicznie istotny pomimo redukcji dawki lub jeśli towarzyszy mu zwiększenie stężenia bilirubiny bezpośredniej.

W przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B, w odróżnieniu od przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, nierzadko dochodzi do zaostrzenia przebiegu choroby w trakcie leczenia, charakteryzującego się przejściowym i potencjalnie istotnym wzrostem aktywności AIAT w surowicy. W badaniach klinicznych nad stosowaniem produktu Pegasys u osób zakażonych wirusem HBV znacznym zwiększeniom aktywności transaminaz towarzyszyły łagodne zmiany innych wskaźników czynności wątroby ale bez oznak dekompensacji tej czynności. W około połowie przypadków podwyższenia aktywności transaminaz do poziomu dziesięciokrotnie przewyższającego górną granicę normy zredukowano dawkę produktu Pegasys lub odstawiono lek do chwili normalizacji omawianego parametru, podczas gdy u pozostałych pacjentów leczenie kontynuowano bez zmian. We wszystkich przypadkach zalecano częstsze kontrole czynności wątroby.

Nadwrażliwość na lek

W trakcie leczenia interferonem alfa rzadko obserwowano poważne, ostre reakcje nadwrażliwości (jak np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksja). W przypadku wystąpienia takich reakcji leczenie należy przerwać i natychmiast wdrożyć odpowiednie postępowanie. Przerwanie terapii nie wymagają przemijające wysypki skórne.

Choroby autoimmunologiczne

U chorych otrzymujących produkty interferonu alfa obserwowano powstawanie antyprzeciwciał i zaburzeń autoimmunologicznych. Chorzy z predyspozycją do rozwoju zaburzeń autoimmunologicznych mogą należeć do grupy podwyższonego ryzyka. Chorzy z objawami charakterystycznymi dla zaburzeń autoimmunologicznych powinni zostać poddani dokładnej ocenie; w tej grupie chorych rozważyć należy powtórnie korzyści i ryzyko kontynuacji terapii.

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem były zgłaszane przypadki zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Ten zespół jest ziarniniakową chorobą o podłożu zapal-

nym dotyczącą oczu, narządu słuchu, opon i skóry. W przypadku podejrzenia zespołu VKH należy przerwać leczenie przeciwwirusowe i rozważyć terapię kortykosteroidami.

Gorączka/infekcje

Chociaż gorączka może być związana z zespołem objawów grypopodobnych często zgłaszanym w przebiegu leczenia interferonem, należy wykluczyć inne przyczyny utrzymywania się gorączki, w szczególności ciężkie infekcje (bakteryjne, wirusowe, grzybicze) zwłaszcza u chorych z neutropenią. Podczas leczenia alfa-interferonami, w tym produktem Pegasys, donoszono o ciężkich infekcjach (bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych) i posocznicy. W takim przypadku należy natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie zakażenia i rozważyć zakończenie terapii.

Zmiany w narządzie wzroku

Podobnie jak w przypadku leczenia innymi interferonami, również podczas leczenia produktem Pegasys donoszono w rzadkich przypadkach o retinopatii, w tym o krwotokach do siatkówki, kłębków waty”, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, neuropatii nerwu wzrokowego oraz niedrożności tętnicy lub żyły siatkówki, które mogą doprowadzić do utraty widzenia. Przed rozpoczęciem leczenia wszyscy chorzy powinni mieć wykonane badanie okulistyczne. Każdy chory zgłaszający osłabienie lub utratę wzroku musi mieć przeprowadzone właściwe i pełne badanie okulistyczne. W trakcie terapii produktem Pegasys chorzy ze stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami wzroku (np. chorzy z retinopatią cukrzycową lub nadciśnieniową), powinni mieć wykonywane okresowo badanie okulistyczne. Leczenie produktem Pegasys powinno zostać przerwane w przypadkach nasilenia się lub wystąpienia nowych zaburzeń wzroku.

Zmiany w płucach

Podobnie jak w przypadku leczenia innymi produktami interferonu alfa, również podczas leczenia produktem Pegasys obserwowano objawy płucne, takie jak duszność, nacieki w tkance płucnej, zapalenie płuc i śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych. Leczenie należy przerwać w przypadku utrzymujących się nacieków w tkance płucnej, nacieków o niejasnym pochodzeniu lub zaburzonej czynności płuc.

Zmiany skórne

Leczenie interferonami alfa może wiązać się z zaostrzeniem przebiegu lub ujawnieniem się łuszczycy lub sarkoidozy. U chorych z łuszczycą Pegasys stosować należy ostrożnie; w przypadku wystąpienia lub nasilenia się objawów łuszczycy rozważyć należy przerwanie terapii.

Przeszczep narządów

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Pegasys z rybawiryną u pacjentów z przeszczepioną wątrobą i innymi narządami. Podczas leczenia produktem Pegasys w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną zgłaszano odrzucenia przeszczepów wątroby i nerek.

Współistnienie zakażenia HCV i HIV

Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego leków przeciw retrowirusowym, które są stosowane jednocześnie z interferonem i/lub rybawiryną, w szczególności z działaniami niepożądanymi i objawami toksyczności dla każdego produktu i ewentualną możliwością nasilenia toksyczności ze strony produktu Pegasys stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z rybawiryną. W badaniu NR 15961, u pacjentów stosujących jednocześnie stawudynę i interferon z lub bez rybawiryny, częstość występowania zapalenia trzustki i/lub kwasicy mleczanowej wynosiła 3% (12/398).

U chorych ze współistniejącym zakażeniem HIV, u których stosuje się intensywne leczenie antyretrowirusowe (HAART – z ang. *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*), może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej. Dlatego też w tej grupie chorych, w przypadku wprowadzania terapii produktem Pegasys i rybawiryną, należy zachować szczególną ostrożność (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla rybawiryny).

Chorzy z zakażeniem HIV i zaawansowaną marskością wątroby, u których stosuje się jednocześnie HAART oraz rybawirynę w skojarzeniu z interferonem, w tym z produktem Pegasys, mają także zwiększone ryzyko rozwoju niewyrównanej niewydolności wątroby i zgonu. Wartości wyjściowe u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem, które mogą być związane z dekompensacją czynności wątroby obejmują: podwyższony poziom bilirubiny, obniżone stężenie hemoglobiny, zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej lub zmniejszenie liczby płytek krwi oraz leczenie dydanozyną (ddI).

Jednoczesne podawanie rybawiryny i zydowudyny nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju niedokrwistości.

Podczas leczenia, u pacjentów, u których występuje zakażenie HIV i HCV, należy prowadzić ścisłą obserwację objawów podmiotowych i przedmiotowych dekompensacji czynności wątroby (w tym obrzęków, encefalopatii, krwawienia z żyłaków przełyku, zaburzeń czynności syntetyzujących wątroby; np. skala Child-Pugh oceniana na 7 lub więcej). Na ocenę w skali Child-Pugh mogą wpływać czynniki związane z leczeniem (hiperbilirubinemia pośrednia, zmniejszenie stężenia albumin) oraz nieko-

niecznie związane z dekompensacją czynności wątroby. Leczenie produktem Pegasys należy natychmiast przerwać u pacjentów z dekompensacją czynności wątroby.

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z liczbą limfocytów CD4 poniżej 200 komórek/ μ l. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z małą liczbą limfocytów CD4.

Zaburzenia zębów i około zębowe

U pacjentów otrzymujących produkt Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i około zębowe, które mogą prowadzić do wypadania zębów. Ponadto występująca suchość błony śluzowej jamy ustnej może mieć szkodliwy wpływ na zęby oraz błonę śluzową jamy ustnej podczas długotrwałego skojarzonego leczenia produktem Pegasys oraz rybawiryną. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować stan uzębienia u dentysty. Ponadto, u niektórych pacjentów mogą występować wymioty. W przypadku wystąpienia takiej reakcji należy poradzić pacjentom, aby dokładnie płukali jamę ustną po wymiotowaniu.

Zastosowanie peginterferonu jako długookresowej monoterapii podtrzymującej (niezarejestrowane zastosowanie)

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu (HALT-C) przeprowadzonym w USA na grupie pacjentów z HCV nieodpowiadających na leczenie i z różnym stopniem włóknienia wątroby, w czasie 3,5-letniej terapii produktem Pegasys w dawce 90 mikrogramów podawanym raz na tydzień w monoterapii nie obserwowano istotnego zmniejszenia odsetka włóknień lub związanych z tym klinicznie istotnych wydarzeń.

4.3.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak jest odpowiednich danych klinicznych dotyczących stosowania peginterferonu alfa-2a u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone z interferonem alfa-2a na zwierzętach nie wykazały jego toksycznego wpływu na reprodukcję, lecz potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Produkt Pegasys można stosować w ciąży tylko wtedy, kiedy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Nie wiadomo, czy składniki produktu leczniczego przenikają do mleka kobiecego. Ze względu na mogące potencjalnie wystąpić reakcje niepożądane u dzieci karmionych piersią, przed rozpoczęciem leczenia należy zaprzestać karmienia piersią.

Stosowanie z rybawiryną

Wykazano istotne działanie teratogenne i (lub) embriotoksyczne u zwierząt poddanych działaniu rybawiryny. Rybawiryna jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży. W celu uniknięcia ciąży u kobiet lub partnerek mężczyzn leczonych produktem Pegasys w skojarzeniu z rybawiryną, należy podjąć wszelkie środki ostrożności. Pacjentki mogące potencjalnie zajść w ciążę muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci lub ich partnerki muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

4.3.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji z innymi lekami zostały przeprowadzone tylko u osób dorosłych. U zdrowych mężczyzn stosowanie produktu Pegasys w dawce 180 mikrogramów 1 raz w tygodniu przez 4 tygodnie nie powodowało jakiegokolwiek wpływu na właściwości farmakokinetyczne mefenytoiny, dapsonu, debryzochiny i tolbutamidu, co sugeruje, że Pegasys w warunkach in vivo nie wpływa na czynność izoenzymów 3A4, 2C9, 2C19 i 2D6 cytochromu P 450.

W tym samym badaniu obserwowano zwiększenie o 25% wartości AUC dla teofiliny, będącej wskaźnikiem aktywności izoenzymu 1A2 cytochromu P450, co wykazuje, że Pegasys jest inhibitorem właśnie tego izoenzymu. U chorych otrzymujących jednocześnie Pegasys i teofilinę należy monitorować stężenie teofiliny w surowicy krwi i odpowiednio modyfikować jej dawkę. Interakcje pomiędzy teofiliną i produktem Pegasys przejawiać się mogą najsilniej po upływie ponad 4 tygodni leczenia.

Pacjenci zakażeni wyłącznie wirusem HCV i pacjenci zakażeni wyłącznie wirusem HBV

W badaniu farmakokinetycznym u 24 pacjentów zakażonych HCV, którzy otrzymywali jednocześnie metadon w leczeniu podtrzymującym (mediana dawki to 95 mg; zakres od 30 mg do 150 mg) oraz produkt Pegasys podskórną, w dawce 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu przez 4 tygodnie, średnie stężenia metadonu były od 10 do 15% większe w porównaniu z wartościami na początku leczenia. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane, niemniej jednak pacjenci powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności metadonu. Szczególnie u pacjentów otrzymujących duże dawki metadonu należy rozważyć ryzyko wydłużenia odstępu QTc.

Rybawiryna, hamując aktywność dehydrogenazy monofosforanu inozyny, może wpływać na metabolizm azatiopryny, prawdopodobnie prowadząc do nagromadzenia monofosforanu 6-metylotioinozyny (6-MTIMP), który wiąże się z wystąpieniem mielotoksyczności u pacjentów leczonych azatiopryną.

Należy unikać stosowania peginterferonu alfa-2a i rybawiryny jednocześnie z azatiopryną. W przypadkach, gdzie korzyści z podawania rybawiryny jednocześnie z azatiopryną uzasadniają potencjalne ryzyko, zaleca się ścisłą hematologiczną kontrolę podczas jednoczesnego stosowania azatiopryny, aby rozpoznać objawy mielotoksyczności, kiedy będzie konieczne zakończenie leczenia tymi lekami.

Wyniki analizy parametrów farmakokinetycznych oznaczanych w trakcie głównych badań III fazy nie wykazały interakcji pomiędzy produktem Pegasys i lamiwudyną u pacjentów zakażonych wirusem HBV oraz produktem Pegasys i rybawiryną u pacjentów zakażonych wirusem HCV.

W badaniu klinicznym dotyczącym terapii skojarzonej telbiwudyną w dawce 600 mg na dobę z pegylowanym interferonem alfa-2a w dawce 180 mikrogramów, podawanym w leczeniu HBV podskórnie raz na tydzień, wykazano, iż ta skojarzona terapia związana jest ze zwiększonym ryzykiem powstania neuropatii obwodowej. Mechanizm tych zjawisk nie jest znany; zatem leczenie skojarzone telbiwudyny z innymi interferonami (pegylowanymi lub klasycznymi) może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem. Ponadto korzyści z terapii skojarzonej telbiwudyny z interferonem alfa (pegylowanym lub klasycznym) obecnie nie są ustalone. Zatem, leczenie skojarzone produktem Pegasys z telbiwudyną jest przeciwwskazane.

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV

U 47 pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-HCV, którzy ukończyli trwające 12 tygodni badanie farmakokinetyczne mające na celu ocenę wpływu rybawiryny na procesy fosforyzacji wewnątrzkomórkowej niektórych nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (lamiwudyny i zydowudyny lub stawudyny), nie obserwowano oznak interakcji międzylekowych. Aczkolwiek, z powodu dużej różnorodności, przedział ufności był szeroki. Jednoczesne podawanie nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTIs) nie wydaje się wpływać na ekspozycję osoczną rybawiryny.

Jednoczesne podawanie rybawiryny i dydanozyny nie jest zalecane. Podczas jednoczesnego podawania rybawiryny i dydanozyny w warunkach *in vitro*, zwiększa się ekspozycja na dydanozynę lub jej aktywny metabolit (5-trójfosforan dideoksyadenozyny). Donoszono o przypadkach niewydolności wątroby zakończonych zgonem, jak również obwodowej neuropatii, zapaleniu trzustki i objawowej kwasicy mleczanowej podczas stosowania rybawiryny.

Podczas stosowania zydowudyny jako części schematu leczenia stosowanego w terapii HIV, zgłaszano nasilenie niedokrwistości spowodowanej stosowaniem rybawiryny, pomimo że dokładny mechanizm pozostaje do wyjaśnienia. Równoczesne stosowanie rybawiryny i zydowudyny nie jest zalecane

z powodu zwiększonego ryzyka niedokrwistości. Wskazana jest rozważa w przypadku zastępowania zydowudyny w schemacie ART, jeśli już został ustalony. Jest to szczególnie ważne u pacjentów z niedokrwistością, wywołaną przez stosowanie zydowudyny, w wywiadzie.

4.3.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pegasys wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Chorzy, u których wystąpią zawroty głowy, dezorientacja, senność lub zmęczenie muszą być ostrzeżeni, że nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać urządzeń mechanicznych.

4.4 Opis komparatora – PegIntron® (peginterferon alfa-2b)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 15 grudnia 2011 roku (*ChPL PegIntron 2011*).

4.4.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: SP Europe 73, rue de Stalle B-1180 Bruxelles Belgia.

Numer pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/00/131/001, EU/1/00/131/002, EU/1/00/131/003, EU/1/00/131/004, EU/1/00/131/005, EU/1/00/131/026.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 25.05.2000/25.05.2010r.

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

4.4.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Interferony

4.4.3 Kod ATC

L03AB10.

4.4.4 Dostępne preparaty

PegIntron 50 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

PegIntron 80 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

PegIntron 100 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

PegIntron 120 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

PegIntron 150 mikrogramów proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

PegIntron 50 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

PegIntron 80 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

PegIntron 100 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

PegIntron 120 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

PegIntron 150 mikrogramów, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

4.4.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Rekombinowany interferon alfa-2b jest kowalencyjnie połączony z glikolem monometoksypolietylenowym. Średnio na 1 mol polimeru przypada mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 31 300 Daltonów, z których około 19 300 stanowi część białkowa.

Interferon alfa-2b

Wyniki badań in vitro i in vivo wskazują, że biologiczna aktywność produktu PegIntron pochodzi z zawartej w nim cząsteczki interferonu alfa-2b. Interferony działają przez łączenie się ze specyficznymi receptorami błonowymi znajdującymi się na powierzchni komórek. Badania innych interferonów wykazały ich specyfikę gatunkową. Jednakże niektóre gatunki małp (np. rezusy) są wrażliwe na farmakodynamiczną stymulację interferonami ludzkimi typu 1.

Po połączeniu z błoną komórkową interferon zapoczątkowuje ciąg wewnątrzkomórkowych reakcji, obejmujących indukcję niektórych enzymów. Uważa się, że proces ten przynajmniej częściowo warunkuje różne rodzaje komórkowych odpowiedzi na interferon, w tym hamowanie replikacji wirusa w komórkach zakażonych wirusami, hamowanie proliferacji komórek oraz działania immunomodulujące, takie jak zmiana aktywności fagocytarnej makrofagów i nasilenie specyficznej cytotoksyczności limfocytów w stosunku do komórek docelowych. Każde z wymienionych działań lub wszystkie razem mogą warunkować lecznicze działania interferonu.

Rekombinowany interferon alfa-2b hamuje także replikację wirusów w warunkach in vitro i in vivo. Chociaż dokładny mechanizm przeciwwirusowego działania rekombinowanego interferonu alfa-2b jest nieznan, wydaje się, że zmienia on metabolizm komórki gospodarza. Działanie to powoduje zahamowanie replikacji wirusa, a jeżeli dojdzie do replikacji, wiriony potomne nie są zdolne do opuszczenia komórki.

PegIntron

Farmakodynamikę produktu PegIntron oceniano w badaniu wykonanym u zdrowych ochotników, otrzymujących jednorazowo wzrastające dawki. U uczestników badań mierzono zmiany temperatury w jamie ustnej, stężenia białek efektorowych, takich jak neopteryna surowicy i 2'5'-syntetaza oligoadenylnowa (2'5'-OAS) oraz liczbę krwinek białych i neutrofilów. U osób otrzymujących PegIntron występowało lekkie, zależne od dawki, zwiększenie temperatury ciała. Po podaniu pojedynczych dawek produktu PegIntron od 0,25 do 2,0 mikrogramów/kg mc./tydzień, stężenia neopteryny w surowicy zwiększały się w sposób zależny od dawki. Zmniejszenie liczby neutrofilów i krwinek białych obserwowane pod koniec 4. tygodnia było skorelowane z dawką produktu PegIntron

PegIntron jest dobrze scharakteryzowaną, zmodyfikowaną glikolem polietylenowym (pegylowaną), pochodną interferonu alfa-2b i składa się głównie z frakcji monopegylowanych. Okres półtrwania produktu PegIntron w osoczu jest wydłużony w porównaniu z okresem półtrwania niepegylowanego interferonu alfa-2b. PegIntron ma zdolność przekształcania się do wolnego interferonu alfa-2b przez depegylację. Biologiczna aktywność pegylowanych izomerów jest jakościowo podobna, ale słabsza od aktywności wolnego interferonu alfa-2b. Po podaniu podskórnym produktu jego maksymalne stężenie w surowicy występuje między 15. a 44. godziną od podania i utrzymuje się do 48–72 godzin po podaniu.

Wartości C_{max} i AUC produktu PegIntron zwiększają się w sposób zależny od dawki. Średnia pozorna objętość dystrybucji wynosi 0,99 l/kg.

W trakcie wielokrotnego podawania produktu dochodzi do kumulacji immunoreaktywnych interferonów. Jednakże obserwuje się tylko nieznaczne zwiększenie aktywności biologicznej oznaczonej metodami biologicznymi.

Średni (SD) okres półtrwania produktu PegIntron w fazie eliminacji wynosi około 40 godzin (13,3 godzin), a klirens 22,0 ml/h/kg. Mechanizmy wpływające na klirens interferonów u człowieka nie zostały w pełni poznane. Jednakże wydalanie nerkowe stanowi mniejszą część (około 30%) klirensu całkowitego produktu PegIntron.

Czynność nerek. Klirens nerkowy stanowi około 30% klirensu całkowitego produktu PegIntron. W badaniu, w którym pacjentom z zaburzoną czynnością nerek podawano produkt w dawce pojedynczej (1,0 mikrogram/kg mc.) wartości C_{max} , AUC i okres półtrwania zwiększały się wraz ze stopniem niewydolności nerek.

Po wielokrotnym podaniu produktu PegIntron (1,0 mikrogram/kg mc. podawany podskórnie raz w tygodniu przez cztery tygodnie) klirens produktu PegIntron zmniejszył się średnio o 17% u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/minutę) i średnio o 44% u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/minutę) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Biorąc pod uwagę wyniki po podaniu jednorazowym klirens u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek nie poddawanych dializom i hemodializowanych był podobny. Dawkę produktu PegIntron stosowanego w monoterapii należy zmniejszyć u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów z klirens kreatyniny < 50 ml/minutę nie wolno stosować produktu PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną.

Ze względu na dużą międzyosobniczą zmienność farmakokinetyki interferonu zaleca się ściśle nadzorowanie pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek w czasie leczenia produktem PegIntron.

Czynność wątroby.

Nie badano farmakokinetyki produktu PegIntron u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku \geq 65 lat.

Nie stwierdzono wpływu wieku na farmakokinetykę produktu PegIntron podawanego podskórnie w dawce 1,0 mikrogram/kg mc. Dane wskazują, że nie ma konieczności zmiany dawkowania produktu PegIntron w związku z zaawansowanym wiekiem pacjenta.

Czynniki neutralizujące interferon.

Oznaczanie czynników neutralizujących interferon prowadzono w próbkach surowicy pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym produktu PegIntron. Czynniki neutralizującymi interferon są przeciwciała, które neutralizują przeciwwirusową aktywność interferonu. Czynniki neutralizujące występują u 1,1% pacjentów otrzymujących PegIntron w dawce 0,5 mikrograma/kg mc.

Przenikanie do płynu nasiennego

Badano przenikanie rybawiryny do płynu nasiennego. Jej stężenie w płynie nasiennym jest w przybliżeniu dwukrotnie większe niż w surowicy. Oszacowano jednak ogólny wpływ rybawiryny na organizm partnerki po współżyciu płciowym z leczonym pacjentem i okazało się, że pozostaje on znikomy w porównaniu z terapeutycznym stężeniem rybawiryny w osoczu.

4.4.6 Wskazania

Dorośli

PegIntron jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których stwierdza się RNA wirusa HCV (HCV-RNA), w tym pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym zakażeniem wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby.

Najlepszym sposobem stosowania produktu PegIntron w tym wskazaniu jest skojarzone leczenie z rybawiryną.

Skojarzone leczenie wskazane jest u pacjentów wcześniej nieleczonych, w tym u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby oraz pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednio stosowane leczenie skojarzone interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) z rybawiryną lub leczenie interferonem alfa w monoterapii.

Monoterapia interferonem, w tym produktem PegIntron, jest wskazana głównie w przypadku nietolerancji rybawiryny lub przeciwwskazań do jej stosowania.

Charakterystyka Produktu leczniczego PegIntron (*PegIntron 2011*) zawiera również wskazania do stosowania leku w grupie dzieci i młodzieży, jednak nie przedstawiono ich w ramach niniejszego opracowania, gdyż nie jest to populacja będąca przedmiotem oceny.

4.4.7 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane tylko przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Dawkowanie

PegIntron należy podawać raz w tygodniu, podskórnie. Dawkowanie u dorosłych zależy od tego, czy stosuje się leczenie skojarzone z rybawiryną, czy monoterapię.

Leczenie skojarzone produktem PegIntron i rybawiryną.

PegIntron w dawce 1,5 mikrograma/kg mc./tydzień w skojarzeniu z rybawiryną w postaci kapsułek.

Pacjentom o różnej masie ciała można podać, w skojarzeniu z rybawiryną, zalecaną dawkę 1,5 µg/kg mc. produktu PegIntron, stosując wstrzykiwacze lub fiolki o różnej mocy, zgodnie z tabelą zaprezen-

towaną poniżej. Rybawiryne w kapsułkach podaje się codziennie, doustnie, z jedzeniem, w dwóch podzielonych dawkach (rano i wieczorem).

Tabela 282. Dawkowanie peginterferonu alfa 2b w leczeniu skojarzonym.

Masa ciała (kg)	PegIntron		Rybawiryne w postaci kapsułek	
	Moc produktu w fiolce lub wstrzykiwaczu (µg/0,5 ml)	Podawanie raz w tygodniu (ml)	Całkowita dawka dobową (mg)	Liczba kapsułek (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4*
40-50	80	0,4	800	4*
51-64	80	0,5	800	4*
65-75	100	0,5	1000	5**
76-80	120	0,5	1000	5**
81-85	120	0,5	1200	6***
86-105	105	0,5	1200	6***
> 105	> 105	0,5	1400	7

* 2 rano, 2 wieczorem;

** 2 rano, 3 wieczorem;

*** 3 rano, 3 wieczorem;

3 rano, 4 wieczorem.

Czas trwania leczenia - pacjenci wcześniej nieleczeni

Przewidywalność trwałej odpowiedzi wirusologicznej. U pacjentów z wirusem o genotypie 1, u których brak oznaczalnego HCV-RNA lub nie wystąpiła odpowiedź wirusologiczna w 4. lub 12. tygodniu leczenia, jest bardzo małe prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Należy rozważyć przerwanie leczenia.

Genotyp 1

U pacjentów, u których po 12 tygodniach brak oznaczalnego HCV-RNA, należy kontynuować leczenie przez dalsze dziewięć miesięcy (tj. łącznie 48 tygodni).

Pacjentów, u których po 12 tygodniach leczenia będzie oznaczalne HCV-RNA, ale wystąpi zmniejszenie HCV-RNA o ≥ 2 log w porównaniu z wartością początkową, należy poddać ponownej ocenie w 24. tygodniu leczenia. U pacjenta, u którego w tym punkcie czasowym HCV-RNA będzie nieoznaczalne, należy zastosować pełen kurs leczenia (tj. w sumie 48 tygodni). Natomiast, jeżeli w 24. tygodniu leczenia, HCV-RNA będzie w dalszym ciągu oznaczalne, należy rozważyć przerwanie leczenia.

W podgrupie pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 i niskim mianie wirusa (< 600 000 j.m./ml), u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu, leczenie można przerwać po 24 tygodniach terapii lub przedłużyć o kolejne 24 tygodnie (tj. całkowity czas terapii wyniesie 48 tygodni). Jednakże, leczenie trwające 24 tygodnie może być związane z większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 48 tygodni.

Genotypy 2 lub 3

Zaleca się, aby pacjentów leczyć przez 24 tygodnie, z wyjątkiem pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV, których należy leczyć przez 48 tygodni.

Genotyp 4

Uważa się, że pacjentów z wirusem o genotypie 4 jest trudniej leczyć, a ograniczone dane (n=66) wskazują, że czas leczenia jest porównywalny z czasem leczenia pacjentów o genotypie 1.

Czas trwania leczenia - jednoczesne zakażenie wirusem HCV i HIV

Zalecany czas trwania leczenia pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV wynosi 48 tygodni, niezależnie od genotypu.

Przewidywalność uzyskania lub braku odpowiedzi wirusologicznej

Wykazano, że czynnikiem rokowniczym dla uzyskania trwałej odpowiedzi jest wczesna odpowiedź wirusologiczna do 12. tygodnia, definiowana jako dwukrotne zmniejszenie miana wirusa w skali logarytmicznej (2 log) lub niewykrywalne ilości HCV-RNA. Ujemna przewidywalna wartość dla uzyskania trwałej odpowiedzi u pacjentów z współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV leczonych produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną wynosiła 99% (67/68). Dodatnia przewidywalna wartość obserwowana u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV, otrzymujących leczenie skojarzone, wynosiła 50% (52/104;).

Czas trwania leczenia – ponowne leczenie

Przewidywalność trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Wszyscy pacjenci bez względu na genotyp, u których w 12. tygodniu leczenia miano HCV-RNA w surowicy jest poniżej granicy oznaczalności, powinni otrzymać terapię 48-tygodniową. U pacjentów z nawrotem wirerii (np. HCV-RNA poniżej granicy oznaczalności) w 12. tygodniu leczenia, jest mało prawdopodobne uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej po 48 tygodniach terapii.

Nie badano terapii skojarzonej pegylowanym interferonem alfa-2b i rybawiryną, stosowanej powtórnie, dłużej niż 48 tygodni, u pacjentów z genotypem 1, u których nie uzyskano odpowiedzi wirusologicznej.

Nie przedstawiono dawkowania stosowanego w grupie dzieci i młodzieży, ponieważ nie jest to populacja docelowa dla niniejszego raportu.

Monoterapia produktem PegIntron - dorośli

W monoterapii PegIntron podaje się w dawce 0,5 lub 1,0 µg/kg mc./tydzień. Najmniejszą dostępną mocą produktu w fiolce lub wstrzykiwaczu jest 50 µg/0,5 ml. Dlatego pacjentom, którym zalecono dawkę 0,5 µg/kg mc./tydzień, należy podać objętość zawierającą przepisaną dawkę zgodnie z tabelą poniżej. Stosując 1,0 µg/kg mc./tydzień należy podobnie dostosować objętości lub można użyć fiolki o innej mocy, tak jak w podano w tabeli poniżej. Monoterapii produktem PegIntron nie badano u pacjentów z współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV.

Tabela 283. Dawkowanie peginterferonu alfa 2b w monoterapii.

Masa ciała (kg)	0,5 µg/kg mc.		1,0 µg/kg mc.	
	Moc produktu w fiolce lub wstrzykiwaczu (µg/0,5 ml)	Podawanie raz w tygodniu (ml)	Moc produktu w fiolce lub wstrzykiwaczu (µg/0,5 ml)	Podawanie raz w tygodniu (ml)
30-35	50*	0,15	50	0,3
36-45	50*	0,2	50	0,4
46-56	50*	0,25	50	0,5
57-72	50	0,3	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
106-120**	80	0,4	120	0,5

* należy stosować fiolki. Minimalna objętość, którą można podać wstrzykiwaczem, to 0,3 ml;

** dla pacjentów > 120 kg, dawkę produktu PegIntron należy obliczyć na podstawie indywidualnej masy ciała pacjenta.

Czas trwania leczenia

U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź wirusologiczna w 12. tygodniu, należy kontynuować leczenie przez okres co najmniej trzech kolejnych miesięcy (tj. łącznie 6 miesięcy). Decyzję o przedłużeniu leczenia do jednego roku należy podjąć w oparciu o inne czynniki prognostyczne (np. genotyp, wiek > 40 lat, płeć męska, włóknienie mostkowe).

Modyfikacja dawkowania u wszystkich pacjentów

W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych w trakcie leczenia produktem PegIntron w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną, należy modyfikować dawki każdego z leków do czasu zmniejszenia się działań niepożądanych. Należy podawać dawkę, która jest jak najbardziej zgodna z zalecaną dawką standardową, ponieważ stosowanie się do zalecanego schematu może mieć duże znaczenie dla wyniku leczenia. Zasady modyfikacji dawkowania opracowano na podstawie badań klinicznych dotyczących modyfikacji dawkowania.

Zasady zmniejszania dawki w leczeniu skojarzonym

Tabela 284. Zasady modyfikowania dawkowania w leczeniu skojarzonym (z rybawiryną) na podstawie wyników badań laboratoryjnych

Parametry laboratoryjne	Zmniejszyć tylko dobową dawkę rybawiryny, jeśli:	Zmniejszyć tylko dawkę produktu PegIntron, jeśli:	Przerwać leczenie skojarzone, jeśli:
Hemoglobina	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Dorośli: hemoglobina u pacjentów ze stabilną chorobą serca w wywiadzie Dzieci i młodzież: nie dotyczy	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny o > 2 g/dl w ciągu dowolnego, 4-tygodniowego okresu w trakcie trwania leczenia (stałe zmniejszenie dawki)		< 12 g/dl po 4 tygodniach od zmniejszenia dawki
Leukocyty	-	< 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l
Neutrofile	-	< 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Płytki krwi		50 x 10 ⁹ /l (dorośli)	< 25 x 10 ⁹ /l (dorośli)
Bilirubina związana	-	-	2,5 x GGN*
Bilirubina wolna	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (przez > 4 tygodnie)
Kreatynina surowicy	-	-	> 2,0 mg/dl
Klirens kreatyniny	-	-	Należy przerwać leczenie rybawiryną, jeśli klirens kreatyniny < 50 ml/minutę
Aminotransferaza alaninowa (AlAT) lub Aminotransferaza asparagianowa (AspAT)	-	-	2 x wartość początkowa i 10 x GGN*

* górna granica normy.

Odnośnik 1. U pacjentów dorosłych dawka rybawiryny zostanie pierwszy raz zmniejszona o 200 mg/dobę (z wyjątkiem pacjentów otrzymujących produkt w dawce 1400 mg; w takim przypadku zmniejszenie dawki powinno wynosić o 400 mg/dobę). W razie konieczności dawka rybawiryny może

być zmniejszona po raz drugi o kolejne 200 mg/dobę. Pacjenci, u których dawka rybawiryny zostanie zmniejszona do 600 mg na dobę, otrzymują jedną kapsułkę 200 mg rano i dwie kapsułki 200 mg wieczorem.

U pacjentów dorosłych dawka produktu PegIntron zostanie pierwszy raz zmniejszona o 1 µg/kg mc./tydzień. W razie konieczności dawka produktu PegIntron może być po raz drugi zmniejszona o 0,5 µg/kg mc./tydzień. U pacjentów stosujących PegIntron w monoterapii: w celu zmniejszenia dawki należy zapoznać się z punktem Zasady zmniejszania dawkowania produktu PegIntron w monoterapii.

Zmniejszenie dawki produktu PegIntron u dorosłych można osiągnąć przez zmniejszenie przepisanej objętości lub przez zastosowanie produktu o mniejszej mocy, jak przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 285. Dwustopniowe zmniejszenie dawki produktu PegIntron w leczeniu skojarzonym u dorosłych.

Pierwsze zmniejszenie dawki produktu PegIntron o 1 µg/kg mc.				Drugie zmniejszenie dawki produktu PegIntron o 0,5 µg/kg mc.			
Masa ciała (kg)	Moc produktu PegIntron	Podawana dawka produktu PegIntron (g)	Podawana objętość produktu PegIntron(ml)	Masa ciała (kg)	Moc produktu PegIntron	Podawana dawka produktu PegIntron (g)	Podawana objętość produktu PegIntron (ml)
< 40	50 µg/0,5 ml	35	0,35	< 40	50 µg/0,5 ml	20	0,2
40-50	50 µg /0,5 ml	45	0,45	40-50	50 g/0,5 ml	25	0,25
51-64	80 µg /0,5 ml	56	0,35	51-64	50 g/0,5 ml	30	0,3
65-75	80 µg/0,5 ml	72	0,45	65-75	50 g/0,5 ml	35	0,35
76-85	80 µg/0,5 ml	80	0,5	76-85	50 g/0,5 ml	45	0,45
86-105	120 µg/0,5 ml	96	0,4	86-105	50 g/0,5 ml	50	0,5
> 105	120 µg /0,5 ml	108	0,45	> 105	80 g/0,5 ml	64	0,4

* należy stosować fiołki. Minimalna objętość, którą można podać wstrzykiwaczem, to 0,3 ml.

Zasady zmniejszania dawkowania produktu PegIntron w monoterapii u dorosłych

Zasady modyfikowania dawkowania u dorosłych pacjentów stosujących PegIntron w monoterapii przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 286. Zasady modyfikowania dawkowania produktu PegIntron w monoterapii u dorosłych pacjentów na podstawie wyników badań laboratoryjnych.

Parametry laboratoryjne	Zmniejszyć do połowy dawkę produktu PegIntron, jeśli:	Przerwać leczenie produktem PegIntron, jeśli:
Neutrofile	$< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Płytki krwi	$< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Zmniejszenie dawki produktu PegIntron u dorosłych pacjentów, którzy stosują 0,5 g/kg mc. W monoterapii, można osiągnąć przez zmniejszenie przepisanej objętości o połowę. Jeśli konieczne, należy stosować fiołki 50 µg/0,5 ml, ponieważ minimalna objętość, którą można podać wstrzykiwaczem, to 0,3 ml.

U dorosłych pacjentów, którzy stosują 1,0 µg/kg mc. produktu PegIntron w monoterapii, zmniejszenie dawki można osiągnąć przez zmniejszenie przepisanej objętości o połowę lub przez zastosowanie mniejszej mocy, jak przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 287. Zmniejszenie dawki produktu PegIntron do 1,0 Mg/kg mc. w monoterapii u dorosłych.

Masa ciała (kg)	Docelowa zmniejszona dawka (µg)	Moc produktu w fiołce lub wstrzykiwaczu (µg/0,5 ml)	Podawanie raz w tygodniu (ml)	Podana dawka (µg)
30-35	15	50*	0,15	15
36-45	20	50*	0,20	20
46-56	25	50*	0,25	25
57-72	32	50	0,3	30
73-89	40	50	0,4	40
90-106	50	50	0,5	50
> 106	60	80	0,4	64

* należy stosować fiołki. Minimalna objętość, którą można podać wstrzykiwaczem, to 0,3 ml.

Szczególne grupy pacjentów

Stosowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek

Monoterapia

U pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności nerek produkt PegIntron należy stosować ostrożnie. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/minutę) początkową dawkę produktu PegIntron, należy zmniejszyć o 25%. U pacjentów

z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/minutę) początkową dawkę produktu PegIntron, należy zmniejszyć o 50%. Brak danych dotyczących podawania produktu PegIntron u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 15 ml/minutę. Pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, w tym pacjentów poddawanych hemodializom, należy ściśle nadzorować. Jeśli czynność nerek w czasie stosowania produktu PegIntron ulega pogorszeniu należy przerwać leczenie.

Leczenie skojarzone

U pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/minutę nie wolno stosować produktu PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną (patrz ChPL rybawiryny). W przypadku podawania w skojarzeniu z rybawiryną, osoby z zaburzoną czynnością nerek należy ściśle monitorować ze względu na możliwość wystąpienia niedokrwistości.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby

Nie stosować produktu PegIntron u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, gdyż nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 roku życia)

Brak wyraźnego wpływu wieku na farmakokinetykę produktu PegIntron. Z danych uzyskanych u pacjentów w podeszłym wieku, którym jednorazowo podano produkt PegIntron wynika, że nie ma konieczności zmiany dawkowania ze względu na wiek.

4.4.8 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, jakkolwiek interferon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub nie poddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich sześciu miesięcy.
- Ciężkie, wyniszczające choroby zasadnicze.
- Zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym lub inne choroby autoimmunologiczne w wywiadzie.
- Ciężkie zaburzenie czynności lub zdekompensowana marskość wątroby.
- Wcześniej stwierdzone choroby tarczycy nie poddające się leczeniu konwencjonalnymi metodami.
- Padaczka i (lub) zaburzenie czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

- Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem HCV i HIV z marskością wątroby i liczbą ≥ 6 punktów wg skali Child-Pugh.
- Skojarzone stosowanie produktu leczniczego PegIntron z telbivudyną.

4.4.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne i zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

U niektórych pacjentów w czasie leczenia produktem PegIntron, a nawet po jego zakończeniu, przede wszystkim w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia, obserwowano ciężkie objawy ze strony OUN, szczególnie depresję, myśli i próby samobójcze. Podczas leczenia interferonami alfa obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych, takie jak wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi), zaburzenia afektywne dwubiegunowe, mania, splątanie i zaburzenia stanu psychicznego. Zaleca się uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiegokolwiek objawy podmiotowe lub przedmiotowe zaburzeń psychicznych. Jeżeli wystąpią takie objawy niepożądane, lekarz prowadzący musi wziąć pod uwagę zagrożenie, jakie mogą one stanowić i rozważyć konieczność odpowiedniego postępowania leczniczego. Jeżeli objawy zaburzeń psychicznych utrzymują się lub nasilają lub stwierdzi się myśli samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia produktem PegIntron. Pacjenta należy poddać leczeniu psychiatrycznemu, jeśli jest to konieczne.

Pacjenci z ciężkimi stanami psychicznymi występującymi aktualnie lub w wywiadzie.

Jeśli stwierdzono konieczność leczenia peginterferonem alfa-2b u dorosłych pacjentów z ciężkimi stanami psychicznymi, występującymi aktualnie lub w wywiadzie, leczenie należy rozpocząć tylko po upewnieniu się, że wykonano właściwą indywidualną diagnostykę i wdrożono odpowiednie postępowanie medyczne tego stanu psychicznego. Stosowanie produktu PegIntron u dzieci i młodzieży z występującymi aktualnie lub w wywiadzie ciężkimi stanami psychicznymi jest przeciwwskazane. W czasie leczenia interferonem alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną i 6 miesięcy po jego zakończeniu, myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano inne psychiczne działania niepożądane (np. depresja, labilność emocjonalna i senność).

Pacjenci używający lub nadużywający substancji psychoaktywnych

U pacjentów zakażonych HCV, u których występują zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych (alkoholu, pochodnych konopi indyjskich, itp.), jest podwyższone ryzyko rozwoju nowych lub zaostrzenie już istniejących zaburzeń psychicznych podczas leczenia interferonem alfa.

Jeśli u tych pacjentów zastosowanie interferonu alfa uzna się za konieczne, przed rozpoczęciem terapii należy określić, czy u pacjenta nie występują choroby psychiczne i uważnie ocenić możliwość używania innych substancji psychoaktywnych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie. W razie konieczności należy rozważyć wielodyscyplinarne podejście do problemu, uwzględniając w procesie oceny, leczenia i dalszej obserwacji pacjenta udział specjalisty z dziedziny zdrowia psychicznego lub specjalisty od uzależnień. W trakcie leczenia, a nawet po jego zakończeniu, pacjenta należy ściśle kontrolować. Jeśli wystąpią lub powrócą zaburzenia psychiczne lub związane z używaniem substancji psychoaktywnych, zaleca się wczesną interwencję.

Dosyć istotne otępienie i śpiączkę, w tym przypadki encefalopatii, obserwowano u niektórych pacjentów, zazwyczaj w podeszłym wieku, otrzymujących duże dawki i leczonych ze wskazań onkologicznych. Chociaż te objawy są zwykle przemijające, u niektórych pacjentów pełne ich ustąpienie nastąpiło w okresie do trzech tygodni. Bardzo rzadko, po podaniu dużych dawek interferonu alfa, występowały napady padaczkowe.

Wszyscy pacjenci w wybranych badaniach dotyczących przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C mieli wykonaną biopsję wątroby przed włączeniem do badania, jednakże w pewnych przypadkach (np. u pacjentów z genotypem 2 i 3), możliwe jest rozpoczęcie leczenia bez histologicznego potwierdzenia. Należy poddać pod dyskusję aktualne wytyczne, aby ustalić czy biopsja wątroby jest konieczna przed rozpoczęciem leczenia.

Ostra nadwrażliwość

Podczas leczenia interferonem alfa-2b rzadko obserwowano ostre reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksję). Jeżeli wystąpią takie reakcje podczas leczenia produktem PegIntron, należy przerwać jego stosowanie i niezwłocznie wdrożyć odpowiednią terapię. Występowanie przemijających wysypek nie powoduje konieczności przerwania leczenia.

Układ sercowo-naczyniowy.

Podobnie jak w przypadku leczenia interferonem alfa-2b, należy ściśle monitorować dorosłych pacjentów leczonych produktem PegIntron, z zastoinową niewydolnością serca lub zawałem serca w wywiadzie i (lub) wcześniejszymi lub aktualnie występującymi zaburzeniami rytmu. U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności serca zaleca się wykonywanie badań elektrokardiograficznych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem PegIntron. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) poddają się zazwyczaj konwencjonalnemu leczeniu, ale może być konieczne

zaprzestanie stosowania produktu PegIntron. Brak danych dotyczących dzieci i młodzieży z chorobą serca w wywiadzie.

Czynność wątroby.

Podobnie jak w przypadku innych interferonów, należy przerwać leczenie produktem PegIntron u pacjentów, u których wartości wskaźników krzepnięcia zwiększą się, ponieważ może to wskazywać na dekompensację czynności wątroby.

Gorączka.

Gorączka może być związana z zespołem grypopodobnym, opisywanym często podczas leczenia interferonem; należy wykluczyć inne przyczyny długotrwanie utrzymującej się gorączki.

Nawodnienie.

U pacjentów leczonych produktem PegIntron należy utrzymywać odpowiednie nawodnienie, ponieważ u niektórych pacjentów leczonych interferonami alfa obserwowano niedociśnienie związane z utratą płynów. Może być konieczne uzupełnianie płynów.

Zmiany w płucach.

U pacjentów leczonych interferonem alfa rzadko obserwowano nacieki w płucach, śródmiąższowe zapalenie płuc i zapalenie płuc, prowadzące niekiedy do śmierci. U każdego pacjenta, u którego wystąpi gorączka, kaszel, duszność lub inne objawy ze strony układu oddechowego, należy wykonać zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej. Jeżeli zdjęcie uwidoczni nacieki w płucach lub istnieją dowody zaburzenia czynności płuc, pacjenta należy ściśle monitorować, a jeżeli jest to uzasadnione, leczenie interferonem alfa należy przerwać. Wydaje się, że natychmiastowe zaprzestanie podawania interferonu alfa i leczenie kortykosteroidami wiąże się z ustępowaniem objawów niepożądanych ze strony płuc.

Choroby autoimmunologiczne.

Donoszono o powstawaniu autoprzeciwciał i rozwoju chorób z autoagresji podczas leczenia interferonami alfa. Pacjenci ze skłonnościami do rozwoju zaburzeń autoimmunologicznych mogą mieć zwiększone ryzyko ich rozwoju podczas leczenia interferonami alfa. Pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi przypominającymi choroby autoimmunologiczne należy dokładnie ocenić, a współczynnik ryzyko-korzyść dalszego leczenia interferonem należy określić ponownie.

U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem donoszono o wystąpieniu przypadków zespołu Vogta-Koyanagi-Harady (VKH). Zespół ten jest ziarniniakową chorobą o podłożu zapalnym, z objawami dotyczącymi oczu, słuchu, opon mózgowych i skóry. Jeśli istnieje podejrzenie wystąpienia zespołu VKH, należy odstawić leczenie przeciwwirusowe i rozważyć dalszą terapię kortykosteroidami.

Zmiany w narządzie wzroku.

Po leczeniu interferonami alfa rzadko opisywano występowanie chorób oczu, w tym krwotoków do siatkówki, wysiękowe zapalenie siatkówki oraz zamknięcie tętnicy lub żyły siatkówki. U wszystkich pacjentów należy wykonywać badanie oczu przed rozpoczęciem leczenia. U każdego pacjenta zgłaszającego objawy oczne, w tym utratę ostrości widzenia lub zawężenie pola widzenia, należy wykonać badanie okulistyczne. Zaleca się okresowe badanie wzroku w czasie leczenia produktem PegIntron, szczególnie u pacjentów mających choroby związane z rozwojem retinopatii, takie jak: cukrzyca lub nadciśnienie. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem PegIntron u pacjentów, u których pojawi się nowa lub nasili się istniejąca już choroba oczu.

Zmiany dotyczące tarczycy.

U dorosłych pacjentów leczonych interferonem alfa z powodu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C niezbyt często występowały zaburzenia czynności tarczycy, zarówno jej niedoczynność, jak i nadczynność. U około 21% dzieci, którym podawano produkt PegIntron i rybawiryne stwierdzono zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę - tyreotropiny (TSH, z ang. *thyroid stimulating hormone*). U kolejnych około 2% stwierdzono przemijające zmniejszenie wartości stężenia poniżej dolnej granicy normy. Stężenie TSH należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia produktem PegIntron i każdą wykrytą w tym czasie nieprawidłowość czynności tarczycy należy poddać standardowemu leczeniu. Jeśli u pacjenta w czasie leczenia wystąpią objawy wskazujące na możliwość zaburzeń czynności tarczycy, należy oznaczyć stężenia TSH. W przypadku zaburzeń czynności tarczycy można kontynuować leczenie produktem PegIntron, jeżeli stężenia TSH można utrzymać w zakresie wartości prawidłowych za pomocą leku. Dzieci i młodzież należy badać co 3 miesiące w celu wykrycia zaburzeń czynności tarczycy (np. TSH).

Zaburzenia metabolizmu.

Obserwowano hipertrójglicydemie, czasami ciężką, lub jej nasilenie. Z tego powodu zaleca się monitorowanie stężenia lipidów.

Współistniejące zakażenie wirusem HCV i HIV

Toksyczność mitochondrialna oraz kwasica mleczanowa U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV i poddawanych intensywnej terapii przeciwretrowirusowej (HAART, z ang. Highly Active Anti-Retroviral Therapy) istnieje zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej. Należy zachować szczególną ostrożność dołączając produkt PegIntron i rybawirybę do terapii HAART (patrz ChPL rybawiryby).

Dekompensacja czynności wątroby u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby

U pacjentów zakażonych jednocześnie HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby, poddawanych terapii HAART, może występować zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i zgonu. Dołączenie samego interferonu alfa lub w skojarzeniu z rybawirybą może zwiększać to ryzyko w tej podgrupie pacjentów. Do innych czynników usposabiających, które mogą być związane z wystąpieniem większego ryzyka dekompensacji czynności wątroby u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV, należą leczenie dydanozyną oraz podwyższone wartości bilirubiny w surowicy krwi.

Pacjentów ze współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV, którzy jednocześnie otrzymują leczenie przeciwretrowirusowe (ARV) oraz przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby, należy dokładnie monitorować, oceniając stopień nasilenia niewydolności wątroby wg skali Child-Pugh. U pacjentów, u których następuje wzrost dekompensacji czynności wątroby, należy natychmiast przerwać leczenie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby i ponownie rozpocząć leczenie ARV. Hematologiczne nieprawidłowości u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV U pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie peginterferonem alfa-2b i rybawirybą oraz HAART, może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia nieprawidłowości hematologicznych (takich jak neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość) w porównaniu z grupą pacjentów zakażonych tylko wirusem HCV. Pomimo że większość tych zaburzeń może być korygowana poprzez redukcję dawki, w tej grupie pacjentów należy dokładnie monitorować parametry hematologiczne.

U pacjentów leczonych produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawirybą oraz zydowudyną istnieje zwiększone ryzyko rozwoju niedokrwistości. W związku z tym leczenie skojarzone produktem PegIntron z rybawirybą oraz zydowudyną nie jest zalecane .

Pacjenci z małą liczbą limfocytów CD4+

U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV z liczbą limfocytów CD4+ mniejszą niż 200 komórek/ μ l dostępny jest ograniczony zasób danych o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia (n = 25). Dlatego też w czasie leczenia pacjentów z małą liczbą limfocytów CD4+ konieczna jest szczególna ostrożność.

Należy odwołać się do Charakterystyki Produktu Leczniczego odpowiedniego produktu leczniczego z grupy leków przeciwretrowirusowych, który ma być stosowany jednocześnie z terapią przeciw HCV, w celu zdobycia informacji oraz umiejętności postępowania związanego z działaniem toksycznym każdego z leków oraz możliwością nakładania się z profilem toksyczności produktu PegIntron i rybawiryny.

Zaburzenia zębów i przyzębia.

U pacjentów otrzymujących produkt PegIntron w skojarzeniu rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i przyzębia. Mogą one prowadzić do utraty zębów. Ponadto, suchość w jamie ustnej może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej w czasie długotrwałego leczenia produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy zalecić pacjentowi dokładne wypłukanie jamy ustnej po wymiotach.

Biorcy narządów.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu PegIntron w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u biorców wątroby lub innych narządów. Wstępne wyniki wskazują, że leczenie interferonem alfa może być związane ze zwiększeniem współczynnika odrzucenia przeszczepionej nerki. Obserwowano również odrzucenie przeszczepionej wątroby.

Inne.

Ze względu na doniesienia, że interferon alfa zaostrza przebieg wcześniej istniejącej łuszczycy i sarkoidozy, stosowanie produktu PegIntron u pacjentów z łuszczycą lub sarkoidozą jest zalecane tylko wtedy, gdy możliwa korzyść przewyższa potencjalne ryzyko.

Badania laboratoryjne.

U każdego pacjenta przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonywanie standardowych badań hematologicznych, badań chemicznych krwi i badań czynności tarczycy. Występujące przed rozpoczęciem leczenia produktem PegIntron wartości początkowe, które można traktować jako akceptowane wartości graniczne, przedstawiono poniżej:

- Płytki krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
- Neutrofile $\geq 1500/\text{mm}^3$
- Stężenie TSH musi pozostawać w granicach przyjętej normy

Badania laboratoryjne należy wykonać po upływie 2 i 4 tygodni leczenia, a następnie okresowo, gdy jest to uzasadnione klinicznie. Podczas leczenia należy okresowo oznaczać miano wirusa RNA HCV

Ważne informacje o niektórych składnikach leku PegIntron

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 0,7 ml co znaczy, że jest praktycznie „wolny od sodu”.

W badaniu klinicznym wykazano, że peginterferon alfa-2b podawany w niskiej dawce (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydzień}$) jest nieskuteczny w długotrwałej monoterapii podtrzymującej (trwającej średnio 2,5 roku) stosowanej w ramach zapobiegania progresji choroby u nieodpowiadających na leczenie pacjentów z wyrównaną marskością wątroby. W porównaniu z zaniechaniem leczenia nie obserwowano żadnego istotnego statystycznie wpływu na czas, jaki upłynął do momentu wystąpienia pierwszego zdarzenia klinicznego (dekompensacja czynności wątroby, rak wątrobowokomórkowy, zgon i (lub) przeszczep wątroby). Dlatego peginterferon nie powinien być stosowany w długotrwałej monoterapii podtrzymującej.

4.4.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet**

PegIntron można stosować u kobiet w wieku rozrodczym tylko wtedy, gdy podczas leczenia stosują skuteczną antykoncepcję.

Leczenie skojarzone z rybawiryną

Pacjentki oraz partnerki pacjentów leczonych produktem PegIntron w skojarzeniu z rybawiryną powinny zachować szczególne środki ostrożności, aby uniknąć zajścia w ciążę. Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci lub ich partnerki powinni stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu (patrz ChPL rybawiryny).

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania interferonu alfa-2b u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Interferon alfa-2b wykazywał właściwości poronne u zwierząt z grupy naczelnych. Prawdopodobnie PegIntron ma także takie działanie.

Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. PegIntron można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem dla płodu.

Leczenie skojarzone z rybawiryną

Rybawiryna stosowana w okresie ciąży wywołuje ciężkie wady wrodzone, dlatego u kobiet w ciąży leczenie rybawiryną jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy składniki produktu przenikają do mleka u ludzi. Z uwagi na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych u karmionych niemowląt, należy zaprzestać karmienia piersią przed rozpoczęciem leczenia.

4.4.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W sondażowym badaniu dotyczącym wielokrotnego podawania związków metabolizowanych przez cytochrom P-450 u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, otrzymujących produkt PegIntron jeden raz w tygodniu (1,5 µg/ kg mc.) przez 4 tygodnie, wykazano zwiększenie aktywności CYP2D6 i CYP2C8/9. Nie stwierdzono zmian aktywności CYP1A2, CYP3A4 lub N-acetylotransferazy.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania peginterferonu alfa-2b z lekami metabolizowanymi przez CYP2D6 i CYP2C8/9, szczególnie lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak: warfaryna i fenytoina (CYP2C9) oraz flekainid (CYP2D6). Obserwowane zmiany mogą być częściowo związane

z poprawą czynności metabolicznej w wyniku zmniejszenia stanu zapalnego wątroby u pacjentów leczonych produktem PegIntron. Z tego powodu należy zachować ostrożność rozpoczynając podawanie produktu PegIntron u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby leczonych lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, których metabolizm jest wrażliwy na niewielkie zmiany czynności wątroby.

W badaniach farmakokinetyki po podaniu wielokrotnym produktu PegIntron i rybawiryny nie obserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych między tymi lekami.

Metadon

U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, otrzymujących metadon w stałej dawce podtrzymującej i wcześniej nieleczonych peginterferonem alfa-2b, podawanie podskórnie 1,5 mikrograma/kg mc./tydzień produktu PegIntron przez 4 tygodnie spowodowało zwiększenie o około 15% (95% przedział ufności, 103-128%) wartości AUC R-metadonu. Kliniczne znaczenie tych danych nie jest znane, należy jednak obserwować, czy u pacjentów nie występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy nasilonego działania uspokajającego oraz depresja oddechowa. Szczególnie u pacjentów otrzymujących duże dawki metadonu należy rozważyć ryzyko wydłużenia odstępu QTC. Jednoczesne zakażenie wirusem HCV i HIV analogi nukleozydowe. Zastosowanie analogów nukleozydowych w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi nukleozydami powodowało wystąpienie kwasicy mleczanowej. W badaniu farmakologicznym in vitro rybawiryna zwiększa stężenie fosforylowanych metabolitów nukleozydów purynowych. Działanie to może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej, wywołanej stosowaniem analogów nukleozydów purynowych (np. dydanozyny czy abakawiru). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rybawiryny i dydanozyny. Istnieją doniesienia o przypadkach toksyczności mitochondrialnej, w szczególności kwasicy mleczanowej i zapalenia trzustki. Niektóre z nich prowadziły do zgonu (patrz ChPL rybawiryny).

Podczas stosowania rybawiryny, kiedy jednocześnie stosowana była zydowudyna w leczeniu HIV, obserwowano zaostrzenie niedokrwistości, chociaż dokładny mechanizm tego działania wymaga wyjaśnienia. Nie zaleca się jednoczesnego leczenia produktami zawierającymi rybawirynę i zydowudynę, z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia niedokrwistości. Należy rozważyć zastąpienie zydowudyny, jeśli zdecydowano o leczeniu skojarzonym z leczeniem przeciwretrowirusowym (ARV). Jest to szczególnie ważne u pacjentów, u których z historii choroby wynika, że zydowudyna wywołała u nich niedokrwistość.

Wyniki badania klinicznego, w którym oceniano leczenie skojarzone telbivudyną w dawce wynoszącej 600 mg na dobę i pegylowanym interferonem alfa-2a, podawanym raz w tygodniu we wstrzyknię-

ciach podskórnych, w dawce wynoszącej 180 mikrogramów, wskazują na to, że takie leczenie skojarzone wiąże się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju neuropatii obwodowej. Mechanizm leżący u podłoża tego zjawiska jest nieznany. Ponadto nie wykazano bezpieczeństwa ani skuteczności skojarzonego leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B telbivudyną i interferonami. Z tego względu stosowanie produktu leczniczego PegIntron w skojarzeniu z telbivudyną jest przeciwwskazane.

4.4.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentów leczonych produktem PegIntron należy ostrzec, że w przypadku wystąpienia zmęczenia, senności lub splątania powinni unikać prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.5 Opis komparatora – Rebetol® (rybawiryna)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 15 grudnia 2011 roku (*ChPL Rebetol 2011*).

4.5.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: SP Europe 73, rue de Stalle B-1180 Bruxelles Belgia.

Numer pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/99/107/001, EU/1/99/107/005, EU/1/99/107/002, EU/1/99/107/003.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 07.05.1999/07.05.2009.

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

4.5.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Leki działające bezpośrednio na wirusy, nukleozydy i nukleotydy (z wyjątkiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy)

4.5.3 Kod ATC

J05A B04.

4.5.4 Dostępne preparaty

Rebetol 40 mg/ml roztwór doustny

Rebetol 200 mg kapsułki twarde

4.5.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Rybawiryna (Rebetol) jest syntetycznym analogiem nukleozydowym, który w warunkach in vitro wykazuje aktywność przeciwko niektórym wirusom RNA i DNA. Mechanizm działania preparatu Rebetol stosowanego w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b na wirusa HCV jest nieznany. Monoterapię doustnymi postaciami preparatu Rebetol badano jako metodę leczenia przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C w kilku badaniach klinicznych. Wyniki tych badań wykazały, że preparat Rebetol w monoterapii nie ma wpływu na eliminację wirusa zapalenia wątroby

(RNA HCV) lub poprawę w badaniu histologicznym wątroby po 6 do 12 miesiącach leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Po jednorazowym, doustnym podaniu rybawiryne szybko wchłania się z przewodu pokarmowego (średni $t_{max}=1,5$ h), z szybką fazą dystrybucji i przedłużoną fazą eliminacji (po podaniu jednej dawki okresy półtrwania wchłaniania, dystrybucji i eliminacji wynoszą odpowiednio 0,05; 3,73 i 79 godzin). Wchłanianie leku jest znaczne. Około 10% dawki znakowanej radioaktywnie wydalane jest z kałem. Jednakże, całkowita biodostępność wynosi około 45% - 65%, co wydaje się, że jest spowodowane efektem pierwszego przejścia. Po jednorazowym podaniu rybawiryne w dawkach od 200 do 1200 mg istnieje liniowa zależność między podaną dawką a AUC_{0-t} . Objętość dystrybucji wynosi około 5000 l. Rybawiryne nie wiąże się z białkami osocza.

Farmakokinetyka rybawiryne po jednorazowym podaniu doustnym cechuje się dużą zmiennością wewnątrz- i międzypersonalną (zmienność międzypersonalna wynosi około 30% dla AUC i C_{max}), co może być związane ze znacznym efektem pierwszego przejścia oraz przemieszczeniem wewnątrz i poza kompartment krwi.

Transport rybawiryne w kompartmentach nieosoczowych był najdokładniej badany w krwinkach czerwonych. Wykazano, że bierze w nim udział głównie równoważna translokaza nukleozydowa typu es. Nośnik ten występuje na błonach komórkowych niemal wszystkich komórek i może odpowiadać za dużą objętość dystrybucji rybawiryne. Stosunek stężenia rybawiryne w pełnej krwi do stężenia w osoczu wynosi około 60:1. Nadmiar rybawiryne w pełnej krwi spowodowany jest jej gromadzeniem w erytrocytach.

Rybawiryne ma dwie drogi metabolizmu: 1) droga odwracalnej fosforylacji; 2) droga rozkładu, w której dochodzi do odłączenia rybozy i hydrolizy amidowej w wyniku czego powstaje metabolit – triazolowy kwas karboksylowy. Zarówno rybawiryne, jak i jej metabolity pochodne karboksamidu triazolu i triazolowego kwasu karboksylowego są wydalane przez nerki.

Po podaniu wielokrotnym rybawiryne jest gromadzona w osoczu z sześciokrotnym stosunkiem AUC_{12h} dawki wielokrotnej do jednorazowej. Po doustnym podaniu 600 mg dwa razy na dobę, stan równowagi osiągnięty jest mniej więcej w ciągu 4 tygodni, przy czym średnie stężenie w osoczu w stanie równowagi wynosi około 2200 ng/ml. Po przerwaniu leczenia, okres półtrwania wynosił około 298 h, co prawdopodobnie odzwierciedla powolną eliminację z kompartmentów pozaosoczowych.

Przenikanie do płynu nasiennego

Badano przenikanie rybawiryny do płynu nasiennego. Jej stężenie w płynie nasiennym jest w przybliżeniu dwukrotnie większe niż w surowicy. Oszacowano jednak ogólny wpływ rybawiryny na organizm partnerki po współżyciu płciowym z leczonym pacjentem i okazało się, że pozostaje on znikomy w porównaniu z terapeutycznym stężeniem rybawiryny w osoczu.

Wpływ pokarmu

Biodostępność rybawiryny po jednorazowym podaniu zwiększała się po jednoczesnym podaniu posiłku z dużą zawartością tłuszczu (AUC_{tf} i C_{max} zwiększały się o 70%). Być może zwiększona biodostępność w tym badaniu była wynikiem opóźnionego pasażu leku lub zmiany pH. Znaczenie kliniczne wyników uzyskanych w badaniu po podaniu jednej dawki jest nieznane. W głównym badaniu oceniającym skuteczność kliniczną leku, pacjentów instruowano, aby przyjmowali rybawirynę w czasie posiłków w celu osiągnięcia maksymalnego stężenia rybawiryny w osoczu.

Czynność nerek

Farmakokinetyka rybawiryny po jednorazowym podaniu pacjentom z zaburzeniem czynności nerek była zmieniona (zwiększenie AUC_{tf} i C_{max}) w porównaniu z grupą kontrolną (klirens kreatyniny > 90 ml/minutę). Najprawdopodobniej wynika to ze zmniejszonego klirensu leku u tych pacjentów. Hemodializa zasadniczo nie zmienia stężenia rybawiryny.

Czynność wątroby

Farmakokinetyka rybawiryny po jednorazowym podaniu pacjentom z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby (klasyfikacja Child-Pugh A, B lub C) jest podobna w porównaniu z grupą kontrolną.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie wykonano badań farmakokinetycznych u pacjentów w podeszłym wieku. Jednakże, w badaniach farmakokinetyki populacyjnej, wiek nie był istotnym czynnikiem wpływającym na kinetykę rybawiryny; czynnikiem najważniejszym jest czynność nerek.

Analizę farmakokinetyki populacyjnej wykonano na podstawie wartości stężeń w próbkach surowicy pobranych oddzielnie w 4 kontrolowanych badaniach klinicznych. Wykazano, że głównymi czynnikami wpływającymi na klirens leku były masa ciała, płeć, wiek oraz stężenie kreatyniny w surowicy. Klirens u mężczyzn był o około 20% większy niż u kobiet. Klirens zwiększał się proporcjonalnie do

masy ciała i zmniejszał się po przekroczeniu wieku 40 lat. Wpływ tych zmiennych na klirens rybawiryny wydaje się mieć ograniczone znaczenie kliniczne ze względu na istotną zmienność resztkową nieuwzględnioną przez ten model.

4.5.6 Wskazania

Dorośli

Preparat Rebetol jest wskazany w leczeniu przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby wywołanego zakażeniem wirusem typu C (z ang. *hepatitis C virus*) u dorosłych, dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz młodzieży. Może być stosowany tylko jako część schematu leczenia skojarzonego z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b. Nie wolno stosować preparatu Rebetol w monoterapii.

Brak danych o bezpieczeństwie i skuteczności stosowania preparatu Rebetol z innymi postaciami interferonu (tj. nie alfa-2b).

Pacjenci wcześniej nieleczeni

Dorośli: Preparat Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C, którzy nie byli wcześniej leczeni, bez cech dekompensacji czynności wątroby, ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) i obecnością kwasu rybonukleinowego wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV-RNA). W skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b jest także wskazany w leczeniu pacjentów z wyrównaną marskością wątroby i (lub) współistniejącym zakażeniem wirusem HIV, z klinicznie stabilną postacią choroby.

Pacjenci wcześniej leczeni

Dorośli: Preparat Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których wcześniej uzyskano odpowiedź na leczenie interferonem alfa stosowanym w monoterapii (pod koniec leczenia stwierdzono normalizację aktywności AlAT), i u których następnie doszło do nawrotu choroby.

Preparat Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym, wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których wcześniej stosowane leczenie interferonem alfa (pegylowanym lub niepegylowanym) w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną, zakończyło się niepowodzeniem.

4.5.7 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Preparat Rebetol należy stosować w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b.

Należy zapoznać się także z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) dla peginterferonu alfa-2b lub interferonu alfa-2b.

Stosowana dawka

Dawkę preparatu Rebetol ustala się w zależności od masy ciała pacjenta. Kapsułki podaje się codziennie, doustnie, w dwóch dawkach podzielonych podawanych (rano i wieczorem) z posiłkiem.

Dorośli

Dawkę preparatu Rebetol ustala się w zależności od masy ciała pacjenta.

Preparat Rebetol musi być stosowany w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b (1,5 mikrograma/kg mc./tydzień) lub interferonem alfa-2b (3 miliony jednostek międzynarodowych [j.m.] trzy razy na tydzień). Wybór schematu leczenia zależy od stanu klinicznego pacjenta. Wybrany schemat leczenia powinien zależeć od spodziewanej skuteczności i bezpieczeństwa danego leczenia skojarzonego dla indywidualnego pacjenta.

Tabela 288. Dawka preparatu Rebetol, w przeliczeniu na masę ciała, u pacjentów zakażonych wirusem HCV lub zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV, niezależnie od genotypu.

Masa ciała (kg)	Rybawiryne w postaci kapsułek	
	Całkowita dawka dobową (mg)	Liczba kapsułek (200 mg)
< 65	800	4*
65-80	1000	5**
81-105	1200	6***
> 105	1400	7

* 2 rano, 2 wieczorem;

** 2 rano, 3 wieczorem;

*** 3 rano, 3 wieczorem;

3 rano, 4 wieczorem.

Preparat Rebetol kapsułki w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b:***Czas trwania leczenia - pacjenci wcześniej nieleczeni***

Przewidywalność trwałej odpowiedzi wirusologicznej: U pacjentów z wirusem o genotypie 1, u których brak oznaczalnego HCV-RNA lub nie wystąpiła odpowiedź wirusologiczna w 4. lub 12. tygodniu leczenia, jest bardzo małe prawdopodobieństwo uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Należy rozważyć przerwanie leczenia.

Genotyp 1

U pacjentów, u których po 12 tygodniach brak oznaczalnego HCV-RNA, należy kontynuować leczenie przez dalsze dziewięć miesięcy (tj. łącznie 48 tygodni).

Pacjentów, u których po 12 tygodniach leczenia będzie oznaczalne HCV-RNA, ale wystąpi zmniejszenie HCV-RNA o ≥ 2 log w porównaniu z wartością początkową, należy poddać ponownej ocenie w 24. tygodniu leczenia. U pacjenta, u którego w tym punkcie czasowym HCV-RNA będzie nieoznaczalne, należy zastosować pełen kurs leczenia (tj. w sumie 48 tygodni). Natomiast, jeżeli w 24. tygodniu leczenia, HCV-RNA będzie w dalszym ciągu oznaczalne, należy rozważyć przerwanie leczenia.

W podgrupie pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 i niskim mianie wirusa ($< 600\ 000$ j.m./ml), u których w 4. tygodniu leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny i którzy mają ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24. tygodniu, leczenie można przerwać po 24 tygodniach terapii lub przedłużyć o kolejne 24 tygodnie (tj. całkowity czas terapii wyniesie 48 tygodni). Jednakże, leczenie trwające 24 tygodnie może być związane z większym ryzykiem nawrotu choroby niż leczenie trwające 48 tygodni.

Genotypy 2 lub 3

Zaleca się, aby pacjenci byli leczeni przez 24 tygodnie, z wyjątkiem pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV, którzy powinni otrzymywać leczenie trwające 48 tygodni.

Genotyp 4

Uważa się, że pacjentów z wirusem o genotypie 4 jest trudniej leczyć, a ograniczone dane (n=66) wskazują, że czas leczenia jest porównywalny z czasem leczenia dla genotypu 1.

Czas trwania leczenia - jednoczesne zakażenie wirusem HCV i HIV

Zalecany czas trwania leczenia preparatem Rebetol, w przeliczeniu na masę ciała (patrz tabela poniżej), pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV wynosi 48 tygodni, niezależnie od genotypu.

Przewidywalność uzyskania lub braku odpowiedzi wirusologicznej

Wykazano, że czynnikiem rokowniczym dla uzyskania trwałej odpowiedzi jest wczesna odpowiedź wirusologiczna do 12 tygodnia, definiowana jako dwukrotne obniżenie miana wirusa w skali logarytmicznej (2 log) lub niewykrywalne ilości HCV-RNA. Ujemna przewidywalna wartość dla uzyskania trwałej odpowiedzi u pacjentów z współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV leczonych preparatem Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b wynosiła 99% (67/68;). Dodatnia przewidywalna wartość obserwowana u pacjentów z współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV otrzymujących leczenie skojarzone wynosiła 50% (52/104).

Czas trwania terapii – ponowne leczenie

Przewidywalność trwałej odpowiedzi wirusologicznej: Wszyscy pacjenci bez względu na genotyp, u których w 12 tygodniu leczenia miano HCV-RNA w surowicy jest poniżej granicy oznaczalności, powinni otrzymać terapię 48-tygodniową. U pacjentów z nawrotem wirerii (np. HCV-RNA poniżej granicy oznaczalności) w 12. tygodniu leczenia, jest mało prawdopodobne uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej po 48 tygodniach terapii (patrz także punkt 5.1).

Nie badano terapii skojarzonej pegylowanym interferonem alfa-2b i rybawiryną, stosowanej powtórnie, dłużej niż 48 tygodni, u pacjentów z genotypem 1, u których nie uzyskano odpowiedzi wirusologicznej.

Preparat Rebetol kapsułki w skojarzeniu z interferonem alfa-2b:***Czas trwania leczenia***

Na podstawie wyników badań klinicznych, zaleca się leczyć pacjenta przez co najmniej 6 miesięcy. W czasie badań klinicznych, w których pacjentów leczono przez 1 rok, pacjenci, u których nie stwierdzono odpowiedzi wirusologicznej po upływie 6 miesięcy leczenia (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności) mieli małą szansę, aby uzyskać stałą odpowiedź wirusologiczną (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności w 6 miesięcy po zakończeniu leczenia).

- Genotyp 1: Leczenie należy kontynuować przez kolejnych 6 miesięcy (tj. łącznie jeden rok) u pacjentów, u których stwierdza się ujemny wynik badania HCV-RNA po upływie 6 miesięcy leczenia.
- Genotyp nie-1: Decyzja dotycząca wydłużenia leczenia do 1 roku u pacjentów, u których stwierdza się ujemny wynik badania HCV-RNA po 6 miesiącach leczenia powinna być oparta o inne czynniki prognostyczne (np. wiek > 40 lat, mężczyźni, włóknienie z powstawaniem mostków).

Modyfikacja dawkowania u wszystkich pacjentów

W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych w czasie leczenia preparatem Rebetol i peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b, należy, w razie potrzeby, zmodyfikować dawkowanie każdego z leków, aż do ustąpienia działań niepożądanych. Zasady modyfikacji dawkowania opracowano na podstawie badań klinicznych dotyczących dostosowania dawkowania (patrz Zasady modyfikowania dawkowania, tabela poniżej 3). Dokładne zastosowanie się do zaleceń może mieć wpływ na wyniki leczenia, dlatego też dawka powinna być jak najbardziej zbliżona do zalecanej dawki standardowej. Nie można wykluczyć potencjalnego niekorzystnego wpływu zmniejszenia dawki rybawiryny na skuteczność leczenia.

Tabela 289. Zasady modyfikowania dawkowania na podstawie wyników badań laboratoryjnych.

Parametry laboratoryjne	Zmniejszyć tylko dobową dawkę rybawiryny, jeśli:	Zmniejszyć tylko dawkę peginterferonu alfa-2b lub interferonu alfa -2b, jeśli:	Przerwać leczenie skojarzone, jeśli wystąpiły poniższe wartości badanych parametrów**
Hemoglobina	< 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Dorośli: hemoglobina u pacjentów ze stabilną chorobą serca w wywiadzie Dzieci i młodzież: nie dotyczy	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny o > 2 g/dl w ciągu dowolnego, 4-tygodniowego okresu w trakcie trwania leczenia (stałe zmniejszenie dawki)		< 12 g/dl po 4 tygodniach od zmniejszenia dawki
Leukocyty	-	< 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l
Neutrofile	-	< 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Płytki krwi		50 x 10 ⁹ /l (dorośli)	< 25 x 10 ⁹ /l (dorośli)
Bilirubina związana	-	-	2,5 x GGN*
Bilirubina niezwiązana	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (przez > 4 tygodnie)
Kreatynina surowicy	-	-	> 2,0 mg/dl
Klirens kreatyniny			Należy przerwać leczenie preparatem Rebetol, jeśli klirens kreatyniny < 50

Parametry laboratoryjne	Zmniejszyć tylko dobową dawkę rybawiryny, jeśli:	Zmniejszyć tylko dawkę peginterferonu alfa-2b lub interferonu alfa -2b, jeśli:	Przerwać leczenie skojarzone, jeśli wystąpiły poniższe wartości badanych parametrów**
Aminotransferaza alaninowa (AlAT) lub Aminotransferaza asparagianowa (AspAT)			ml/minutę 2 x wartość początkowa i 10 x GGN*
			2 x wartość początkowa i 10 x GGN*

* górna granica normy;

** w celu zmodyfikowania dawki lub przerwania leczenia należy zapoznać się z informacjami zawartymi w ChPL dla pegylowanego interferonu alfa-2b i interferonu alfa-2b

U pacjentów dorosłych dawka preparatu Rebetol zostanie pierwszy raz zmniejszona o 200 mg/dobę (z wyjątkiem pacjentów otrzymujących produkt w dawce 1400 mg; w takim przypadku zmniejszenie dawki powinno wynosić o 400 mg/dobę). W razie konieczności dawka rybawiryny może być zmniejszona po raz drugi o kolejne 200 mg/dobę. Pacjenci, u których dawka rybawiryny zostanie zmniejszona do 600 mg na dobę, otrzymują jedną kapsułkę 200 mg rano i dwie kapsułki 200 mg wieczorem.

U pacjentów dorosłych leczonych preparatem Rebetol i peginterferonem alfa-2b, dawka peginterferonu alfa-2b zostanie pierwszy raz zmniejszona o 1 µg/kg mc./tydzień. W razie potrzeby dawka peginterferonu alfa-2b może być po raz drugi zmniejszona o 0,5 µg/kg mc./tydzień.

Szczególne grupy pacjentów

Stosowanie w niewydolności nerek:

Farmakokinetyka rybawiryny zmienia się u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek z powodu zmniejszenia klirensu kreatyniny. Dlatego, zaleca się, aby u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia preparatem Rebetol ocenić czynność nerek. Nie wolno stosować preparatu Rebetol u pacjentów z klirensem kreatyniny < 50 ml/minutę. Osoby z zaburzoną czynnością nerek należy ściśle monitorować ze względu na możliwość wystąpienia niedokrwistości. Jeżeli stężenie kreatyniny w surowicy zwiększa się > 2,0 mg/dl, należy przerwać leczenie preparatem Rebetol i peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b.

Stosowanie w niewydolności wątroby

Nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce rybawiryny u pacjentów z niewydolnością wątroby. Dlatego nie ma konieczności dostosowania dawki preparatu Rebetol u pacjentów z niewydolnością wątroby. Stosowanie rybawiryny jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub zdekompensowaną marskością wątroby.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Wydaje się, że wiek pacjenta nie ma znaczącego wpływu na farmakokinetykę rybawiryny. Jednakże, podobnie jak w przypadku pacjentów młodszych, przed rozpoczęciem podawania preparatu Rebetol należy ocenić czynność nerek.

Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem HCV i HIV

U pacjentów, którzy otrzymują leki z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI) i jednocześnie są leczeni rybawiryną i interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b, może występować zwiększone ryzyko toksyczności mitochondrialnej, kwasicy mleczanowej i dekompensacji czynności wątroby. Należy zapoznać się także z odpowiednimi Charakterystykami dla preparatów przeciwretrowirusowych.

4.5.8 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciąża. Nie wolno rozpoczynać leczenia preparatem Rebetol do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia.
- Laktacja.
- Ciężka choroba serca w wywiadzie, w tym niestabilna lub nie poddająca się leczeniu choroba serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy.
- Pacjenci z ciężkimi, wyniszczającymi chorobami zasadniczymi.
- Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek, pacjenci z klirensiem kreatyniny < 50 ml/minutę i (lub) pacjenci poddawani hemodializie.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasyfikacja Child-Pugh B lub C) lub zdekompensowana marskość wątroby.
- Hemoglobinopatie (np. talasemia, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa).
- Rozpoczęcie leczenia peginterferonem alfa-2b jest przeciwwskazane u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV z marskością wątroby i liczbą ≥ 6 punktów wg skali Child-Pugh.

Przeciwwskazania wynikające z jednoczesnego stosowania peginterferonu alfa-2b lub interferonu alfa-2b:

- Autoimmunologiczne zapalenie wątroby lub choroba autoimmunologiczna w wywiadzie

4.5.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN):

U niektórych pacjentów w czasie leczenia preparatem Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b, a nawet po jego zakończeniu, przede wszystkim w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia, obserwowano ciężkie objawy ze strony OUN, szczególnie depresję, myśli samobójcze i próby samobójcze. W czasie leczenia preparatem Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b i 6 miesięcy po jego zakończeniu myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano inne psychiczne działania niepożądane (np. depresja, labilność emocjonalna i senność). Podczas leczenia interferonami alfa obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych, takie jak wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi), zaburzenia afektywne dwubiegunowe, mania, splątanie i zmiany stanu psychicznego. Zaleca się uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiegokolwiek objawy podmiotowe lub przedmiotowe zaburzeń psychicznych. Jeżeli wystąpią takie objawy, lekarz prowadzący musi wziąć pod uwagę zagrożenie, jakie mogą one stanowić i rozważyć konieczność odpowiedniego postępowania leczniczego. Jeżeli objawy zaburzeń psychicznych utrzymują się lub nasilają lub stwierdzi się myśli samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia preparatem Rebetol i peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b. Pacjenta należy poddać leczeniu psychiatrycznemu, jeśli jest to konieczne.

Pacjenci z ciężkimi stanami psychicznymi występującymi aktualnie lub w wywiadzie

Jeśli stwierdzono konieczność leczenia preparatem Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b u dorosłych pacjentów z ciężkimi stanami psychicznymi, występującymi aktualnie lub w wywiadzie, leczenie należy rozpocząć tylko po upewnieniu się, że wykonano właściwą indywidualną diagnostykę i wdrożono odpowiednie postępowanie medyczne tego stanu psychicznego.

Stosowanie preparatu Rebetol w skojarzeniu z interferonem alfa-2b lub peginterferonem alfa-2b u dzieci i młodzieży z występującymi aktualnie lub w wywiadzie ciężkimi stanami psychicznymi jest przeciwwskazane.

Pacjenci używający lub nadużywający substancji psychoaktywnych

U pacjentów zakażonych HCV, u których występują zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych (alkoholu, pochodnych konopi indyjskich, itp.), jest podwyższone ryzyko rozwoju nowych lub zaostrzenie już istniejących zaburzeń psychicznych podczas leczenia interferonem alfa.

Jeśli u tych pacjentów zastosowanie interferonu alfa uzna się za konieczne, przed rozpoczęciem terapii należy określić, czy u pacjenta nie występują choroby psychiczne i uważnie ocenić możliwość używania innych substancji psychoaktywnych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie. W razie konieczności należy rozważyć wielodyscyplinarne podejście do problemu, uwzględniając w procesie oceny, leczenia i dalszej obserwacji pacjenta udział specjalisty z dziedziny zdrowia psychicznego lub specjalisty od uzależnień. W trakcie leczenia, a nawet po jego zakończeniu, pacjenta należy ściśle kontrolować. Jeśli wystąpią lub powrócą zaburzenia psychiczne lub związane z używaniem substancji psychoaktywnych, zaleca się wczesną interwencję.

Na podstawie wyników badań klinicznych, stosowanie rybawiryny w monoterapii jest nieskuteczne i dlatego sam Rebetol nie powinien być stosowany. Bezpieczeństwo i skuteczność skojarzenia określono tylko dla rybawiryny w postaci kapsułek i peginterferonu alfa-2b lub interferonu alfa-2b w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Wszyscy pacjenci w wybranych badaniach dotyczących przewlekłego, wirusowego zapalenia wątroby typu C mieli wykonaną biopsję wątroby przed włączeniem do badania, jednakże w pewnych przypadkach (np. u pacjentów z genotypem 2 i 3) możliwe jest leczenie bez histologicznego potwierdzenia. Należy poddać pod dyskusję aktualne wytyczne, aby ustalić, czy biopsja wątroby jest konieczna przed rozpoczęciem leczenia.

Hemoliza

W badaniach klinicznych do 14% dorosłych pacjentów i 7% dzieci i młodzieży leczonych preparatem Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b miało zmniejszone stężenie hemoglobiny < 10 g/dl. Chociaż rybawiryna nie wywiera bezpośredniego wpływu na układ sercowo-naczyniowy, niedokrwistość związana z podawaniem preparatu Rebetol może być przyczyną niewydolności serca lub zaostrzenia objawów choroby wieńcowej, albo wystąpienia obu tych objawów. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność stosując preparat Rebetol u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie. Stan wydolności serca musi być oceniony przed rozpoczęciem leczenia i monitorowany w trakcie leczenia; jeżeli wystąpi pogorszenie, leczenie należy przerwać.

Układ sercowo-naczyniowy

Dorośli pacjenci z zastoinową chorobą serca, zawałem serca i (lub) zaburzeniami rytmu serca stwierdzonymi obecnie lub w wywiadzie muszą być dokładnie monitorowani. U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności serca zaleca się wykonywanie badań elektrokardiograficznych przed i w trakcie leczenia. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) odpowiadają zazwyczaj

na konwencjonalne leczenie, ale mogą wymagać zaprzestania leczenia. Brak danych o dzieciach i młodzieży z chorobą serca w wywiadzie.

Ostre reakcje nadwrażliwości

W razie wystąpienia ostrych reakcji nadwrażliwości (np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny) należy natychmiast przerwać podawanie preparatu Rebetol i zastosować odpowiednie leczenie. W przypadku wystąpienia przemijającej wysypki nie ma konieczności przerwania leczenia.

Zmiany dotyczące narządu wzroku

Rybawiryna jest stosowana w leczeniu skojarzonym z interferonami alfa. Istnieją doniesienia, że w rzadkich przypadkach podczas leczenia skojarzonego z interferonami alfa stwierdzano występowanie retinopatii z takimi objawami jak: krwotoki siatkówkowe, wysiękowe zapalenie siatkówki, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, neuropatia nerwu wzrokowego oraz zamknięcie tętnicy lub żyły siatkówki, czego skutkiem może być utrata wzroku. Przed rozpoczęciem leczenia wszyscy pacjenci powinni zostać poddani badaniu okulistycznemu. Każdy pacjent, który zgłasza pogorszenie lub utratę wzroku musi być niezwłocznie poddany całościowemu badaniu okulistycznemu. U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami okulistycznymi (np. w przypadku retinopatii cukrzycowej lub nadciśnieniowej) powinno przeprowadzać się okresowe badania kontrolne w czasie leczenia skojarzonego z interferonami alfa. Leczenie skojarzone z interferonami alfa powinno być przerwane u pacjentów, u których wystąpią zaburzenia okulistyczne lub dojdzie do pogorszenia wcześniej istniejących zaburzeń.

Czynność wątroby

Każdy pacjent, u którego wystąpi znaczne zaburzenie czynności wątroby w czasie leczenia, musi być dokładnie monitorowany. Przerwać leczenie u pacjentów, u których dojdzie do zwiększenia wartości wskaźników krzepnięcia, co może wskazywać na dekompensację czynności wątroby.

Potencjalne nasilenie immunosupresji

Jak podano w literaturze, pancytopenia i hamowanie czynności szpiku kostnego występują w ciągu 3 do 7 tygodni po podaniu peginterferonu i rybawiryny jednocześnie z azatiopryną. Ta mielotoksyczna była odwracalna w ciągu 4 do 6 tygodni po zaprzestaniu leczenia przeciwwirusowego HCV z jednocześnie stosowaną azatiopryną i nie powracała po ponownym rozpoczęciu monoterapii którymkolwiek z tych leków.

Współistniejące zakażenie wirusem HCV i HIV

Toksyczność mitochondrialna oraz kwasica mleczanowa

Należy zachować ostrożność u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV i HCV, którzy otrzymują leki z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI, szczególnie ddl i d4T) i jednocześnie są leczeni interferonem alfa-2b i rybawiryną. U pacjentów zakażonych wirusem HIV, otrzymujących leki z grupy NRTI, lekarz powinien w czasie stosowania rybawiryny dokładnie monitorować wskaźniki świadczące o toksyczności mitochondrialnej oraz kwasicy mleczanowej. W szczególności:

- nie zaleca się jednoczesnego stosowania preparatu Rebetol i didanozyny ze względu na ryzyko wystąpienia toksyczności mitochondrialnej;
- należy unikać jednoczesnego stosowania preparatu Rebetol ze stawudyną w celu ograniczenia ryzyka wystąpienia toksyczności mitochondrialnej.

Dekompensacja czynności wątroby u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby

U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV z zaawansowaną marskością wątroby, poddawanych wysoce aktywnej terapii przeciwretrowirusowej (z ang. HAART, *highly active anti-retroviral therapy*), może występować zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i zgonu. Dołączenie samego interferonu alfa lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększać to ryzyko w tej podgrupie pacjentów. Do innych czynników usposabiających, które mogą być związane z wystąpieniem większego ryzyka dekompensacji czynności wątroby u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV, należą leczenie dydanozyną oraz podwyższone stężenie bilirubiny w surowicy krwi.

Pacjenci z współistniejącym zakażeniem wirusem HCV i HIV, którzy jednocześnie otrzymują leczenie przeciwretrowirusowe (ARV) oraz przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby powinni być dokładnie monitorowani poprzez ocenianie stopnia nasilenia niewydolności wątroby wg skali Child-Pugh. U pacjentów, u których następuje zwiększenie dekompensacji czynności wątroby należy natychmiast przerwać leczenie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby i ponownie rozpocząć leczenie ARV.

Hematologiczne nieprawidłowości u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV

U pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie peginterferonem alfa-2b i rybawiryną oraz HAART, może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia nieprawidłowości hematologicznych (takich jak neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość) w porównaniu z grupą pacjentów zakażonych tylko wirusem

HCV. Pomimo, że większość tych zaburzeń może być korygowana poprzez zmniejszenie dawki, w tej grupie pacjentów powinno być prowadzone dokładne monitorowanie parametrów hematologicznych (patrz poniżej „Testy laboratoryjne”).

U pacjentów leczonych rybawiryną i zydowudyną występuje zwiększone ryzyko niedokrwistości; dlatego też, nie zaleca się jednoczesnego stosowania rybawiryny i zydowudyny.

Pacjenci z małą liczbą limfocytów CD4+

W przypadku pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HCV i HIV z liczbą limfocytów CD4+ mniejszą niż 200 komórek/ μ l dostępny jest ograniczony zasób danych o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia (N = 25). Dlatego też w czasie leczenia pacjentów z małą liczbą limfocytów CD4+ wymagana jest szczególna ostrożność.

Należy odwołać się do odpowiedniej Charakterystyki Produktu Leczniczego z grupy leczniczych produktów przeciwretrowirusowych zgodnie z leczeniem przeciwretrowirusowym, które ma być prowadzone jednocześnie z terapią przeciw HCV, w celu poznania oraz umiejętnego postępowania z działaniem toksycznym właściwym dla każdego z leków oraz możliwością nakładania się z profilem toksyczności preparatu Rebetol i peginterferonu alfa-2b.

Zaburzenia zębów i przyzębia

U pacjentów otrzymujących preparat Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b obserwowano zaburzenia zębów i przyzębia. Mogą one prowadzić do utraty zębów. Ponadto, suchość w jamie ustnej może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej w czasie długotrwałego leczenia preparatem Rebetol w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy zalecić pacjentowi dokładne wypłukanie jamy ustnej po wymiotach.

Badania laboratoryjne

Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy wykonać standardowe badania morfologii krwi i badania biochemiczne (morfologia z rozmazem, liczba płytek, elektrolity, stężenie kreatyniny w surowicy, testy wątrobowe, kwas moczowy). Wartości początkowe przed rozpoczęciem leczenia preparatem Rebetol, które można uważać za obowiązujące

- Hemoglobina Dorośli: ≥ 12 g/dl (kobiety); ≥ 13 g/dl (mężczyźni)

- Płytki krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$
- Neutrofile $\geq 1500/\text{mm}^3$

Badania laboratoryjne należy wykonać po upływie 2 i 4 tygodni leczenia, a następnie okresowo, gdy jest to uzasadnione klinicznie. Podczas leczenia należy okresowo oznaczać wiramię HCV-RNA.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć wykonywane rutynowe testy ciążowe co miesiąc w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Partnerki pacjentów muszą mieć wykonywane rutynowe testy ciążowe co miesiąc w czasie leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu.

Z powodu hemolizy, w czasie leczenia preparatem Rebetol może zwiększać się stężenie kwasu moczowego. Dlatego pacjentów predysponowanych należy dokładnie monitorować ze względu na możliwość wystąpienia dny moczanowej.

Stosowanie u pacjentów z rzadko występującymi chorobami wrodzonymi: Każda kapsułka preparatu Rebetol zawiera 40 mg laktozy. Pacjenci z rzadko występującą wrodzoną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego preparatu.

4.5.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie preparatu Rebetol jest przeciwwskazane w czasie ciąży.

Dane przedkliniczne:

- *Płodność*: W badaniach na zwierzętach rybawiryna ma przemijający wpływ na spermatogenezę.
- *Teratogenność*: U wszystkich gatunków zwierząt, u których wykonano odpowiednie badania, wykazano, że rybawiryna ma znaczące działanie teratogenne i (lub) może powodować obumarcie zarodka. Działania te obserwowano po podaniu dawek 20-krotnie mniejszych niż dawki zalecane u ludzi.
- *Genotoksyczność*: Rybawiryna indukuje działanie genotoksyczne.

Pacjentki

Kobietom ciężarnym nie wolno podawać preparatu Rebetol. Należy zachować szczególne środki ostrożności, aby uniknąć zajścia w ciążę przez pacjentkę. Nie wolno rozpoczynać leczenia preparatem

Rebetol do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. W tym okresie należy wykonywać rutynowe, co-miesięczne testy ciążowe. Jeżeli w okresie leczenia lub w ciągu 4 miesięcy po jego zakończeniu, kobieta zajdzie w ciążę, musi być poinformowana o znacznym ryzyku uszkodzenia płodu przez rybawiryne.

Pacjenci i ich partnerki

Należy zachować szczególną ostrożność w celu uniknięcia zajścia w ciążę przez kobiety, będące partnerkami pacjentów przyjmujących preparat Rebetol. Rybawiryne gromadzi się wewnątrz komórek i jest usuwana z organizmu bardzo powoli. Nie wiadomo, czy rybawiryne zawarta w nasieniu może oddziaływać teratogenicznie lub genotoksycznie na ludzki zarodek i (lub) płód. Wyniki dotyczące prospektywnej obserwacji około 300 ciąż z ojca narażonego na rybawiryne nie wykazały zwiększonego ryzyka występowania wad rozwojowych w porównaniu z populacją ogólną. Nie zaobserwowano również żadnych charakterystycznych wad rozwojowych. Jednakże, pacjenci lub ich partnerki w wieku rozrodczym powinni być poinformowani o stosowaniu skutecznych środków zapobiegania ciąży w czasie leczenia preparatem Rebetol i przez siedem miesięcy po jego zakończeniu. Mężczyźni, których partnerki są w ciąży, muszą zostać poinstruowani, aby w czasie stosunku stosowali prezerwatywy dla zminimalizowania ryzyka przekazania rybawiryne partnerce.

Okres karmienia piersią

Nie wiadomo, czy rybawiryne wydalana jest z mlekiem matki. Ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, należy przerwać karmienie piersią przed rozpoczęciem leczenia rybawiryne.

4.5.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wyniki badań *in vitro* z zastosowaniem wyizolowanych mikrosomów wątroby ludzkiej i szczurzej wykazały, że metabolizm rybawiryne nie zależy od cytochromu P450. Rybawiryne nie hamuje układu enzymatycznego cytochromu P450. W oparciu o badania toksykologiczne brak dowodów na to, aby rybawiryne pobudzała enzymy wątrobowe. Dlatego ryzyko wystąpienia interakcji związanych z cytochromem P450 jest minimalne.

Rybawiryne, hamując aktywność dehydrogenazy monofosforanu inozyny, może wpływać na metabolizm azatiopryny, prawdopodobnie prowadząc do nagromadzenia monofosforanu 6-metylotioinozyny (6-MTIMP), który wiąże się z wystąpieniem mielotoksyczności u pacjentów leczonych azatiopryną.

Należy unikać stosowania pegylowanych interferonów alfa i rybawiryny jednocześnie z azatiopryną. W indywidualnych przypadkach, w których korzyści z podawania rybawiryny jednocześnie z azatiopryną uzasadniają potencjalne ryzyko, zaleca się ścisłą kontrolę hematologiczną podczas jednoczesnego stosowania azatiopryny, aby rozpoznać objawy mielotoksyczności i w razie ich wystąpienia zakończyć leczenie tymi lekami.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji preparatu Rebetol z innymi lekami, poza peginterferonem alfa-2b, interferonem alfa-2b oraz lekami zubożniającymi.

Interferon alfa-2b

Nie stwierdzono występowania interakcji farmakokinetycznych pomiędzy preparatem Rebetol a peginterferonem alfa-2b lub interferonem alfa-2b w badaniu farmakokinetyki po podaniu wielokrotnym.

Leki zubożniające

Biodostępność rybawiryny podawanej w dawce 600 mg zmniejszała się po jednoczesnym podaniu leków zubożniających zawierających magnez, glin i symetykon; AUC_{0-24} zmniejszało się o 14%. Być może zmniejszenie biodostępności wykazane w tym badaniu było spowodowane opóźnieniem pasażu rybawiryny lub zmianą wartości pH. Interakcji tej nie uważa się za klinicznie istotną.

Analogi nukleozydowe: Zastosowanie analogów nukleozydowych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi nukleozydami powodowało wystąpienie kwasicy mleczanowej. W badaniu farmakologicznym *in vitro* rybawiryna zwiększa stężenie fosforylowanych metabolitów nukleozydów purynowych. Działanie to może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej wywołanej stosowaniem analogów nukleozydów purynowych (np. didanozyny czy abakawiru). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania preparatu Rebetol i didanozyny. Istnieją doniesienia o przypadkach toksyczności mitochondrialnej, w szczególności kwasicy mleczanowej i zapalenia trzustki. Niektóre z nich prowadziły do zgonu.

Podczas stosowania rybawiryny, kiedy jednocześnie stosowana była zydowudyna jako część schematu leczenia zakażenia wirusem HIV, obserwowano nasilenie niedokrwistości, chociaż dokładny mechanizm tego działania wymaga wyjaśnienia. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rybawiryny i zydowudyny, z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia niedokrwistości. Należy rozważyć zastąpienie zydowudyny, jeśli zdecydowano o skojarzonym leczeniu przeciwretrowirusowym (z ang. *anti-*

retroviral treatment, ART). Jest to szczególnie ważne u pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie niedokrwistość wywołaną stosowaniem zydowudyny.

Możliwość wystąpienia interakcji utrzymuje się do 2 miesięcy (pięć okresów półtrwania rybawiryny) po zakończeniu leczenia z powodu długiego okresu półtrwania preparatu Rebetol.

Nie ma dowodów, że rybawiryna wchodzi w interakcje z nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy czy inhibitorami proteaz.

W literaturze przedstawione są dyskusyjne doniesienia dotyczące jednoczesnego przyjmowania abakawiru i rybawiryny. Niektóre dane sugerują, że pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem HCV i HIV, przyjmujący abakawir z ART (terapią przeciwretrowirusową) mogą wykazywać mniejszą odpowiedź na terapię zawierającą pegylowany interferon i rybawirynę. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych dwóch leków.

4.5.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Preparat Rebetol nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże, zdolność tę mogą zaburzać peginterferon alfa-2b lub interferon alfa-2b, które stosowane są w leczeniu skojarzonym. Dlatego należy ostrzec pacjentów, u których w czasie leczenia wystąpi uczucie zmęczenia, senność lub splątanie, żeby nie prowadzili pojazdów mechanicznych i nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu.

Porównywane ramiona	Średnie OR	Mediana OR	95% CI Dolny	Górny
PR4 BPR24 vs BPR28	1,26	1,09	0,39	3,07
PR4 BPR24 vs BPR48	0,73	0,63	0,22	1,78
PR4 [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

The image shows a large table with a grid of cells. The header is dark blue, and the grid cells are light blue. Most of the content within the grid is blacked out for redaction. There is a yellow highlight on the top-left cell of the header area. The table appears to be a list of data points, possibly patient records or study results, but the specific information is obscured.

T12 PR24-2b vs T12 P12	10,94	8,75	2,56	32,55

The image displays two tables of redacted data. The top table consists of 25 rows and 6 columns. The bottom table consists of 10 rows and 6 columns. In the top table, the first cell of the first row is highlighted in yellow. All other cells in both tables are obscured by black redaction boxes.

The image displays a large table with a dark blue header and light blue horizontal stripes for the body. The majority of the table's content is obscured by black redaction bars. The header row contains several columns with text, but it is mostly illegible due to the redactions. The table appears to be organized into several vertical sections, with the first section being the largest and most redacted.

Porównywane ramiona	Średnie OR	Mediana OR	95% CI	Dolny	Górny
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.7 Opis skal uwzględnionych w raporcie

4.7.1 ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

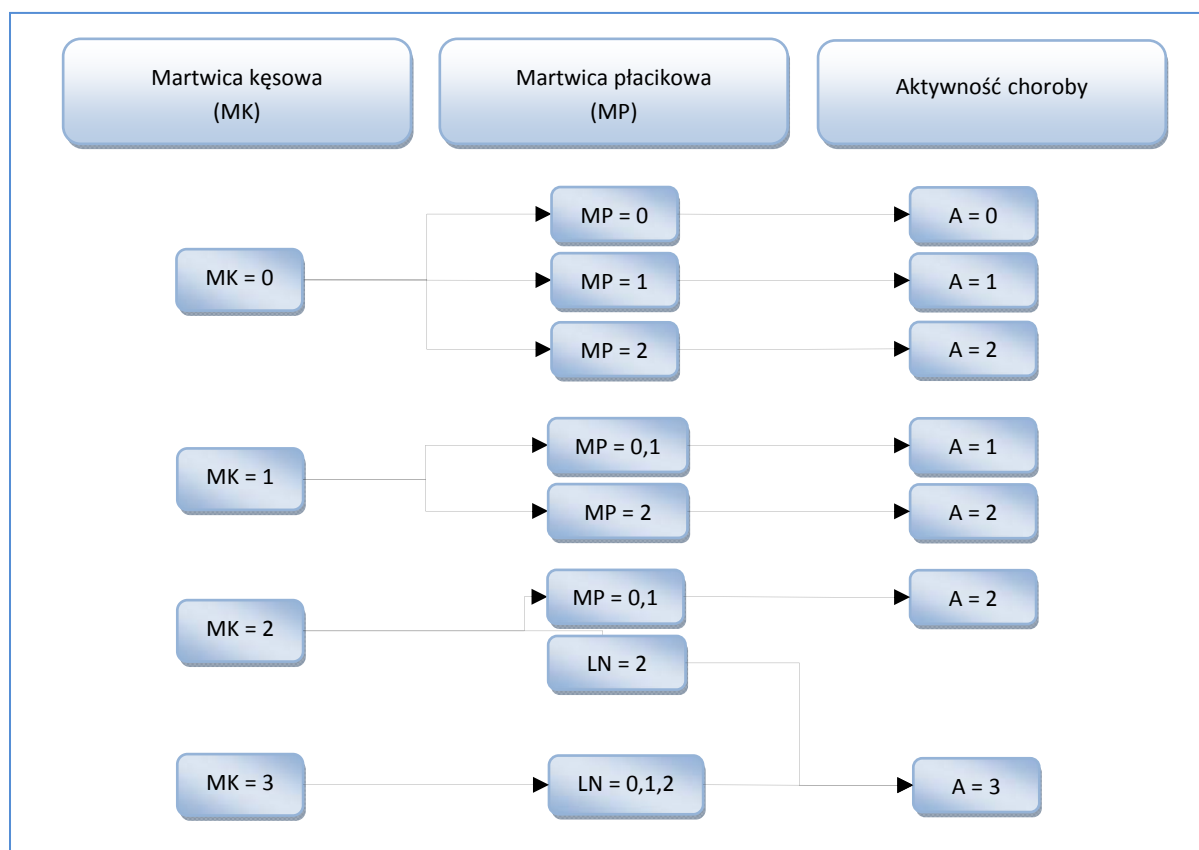
Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 to system diagnozy nozologicznej opracowywany przez WHO (*World Health Organization*) w 1994; w Polsce obowiązuje od 1996 roku.

Każda jednostka nozologiczna posiada oznaczenie alfanumeryczne o schemacie: LCC.X, gdzie C to cyfra, L to litera, X to jej podtyp. X przyjmuje wartości od 0 do 7, 8 oznacza „inne”, a cyfra 9 – „bliżej nie określone” (*WHO 2010*).

4.7.2 Opis skal histopatologicznej oceny zmian w przebiegu WZW C

4.7.2.1 Skala METAVIR

Wykres 119. Algorytm oceny histologicznej aktywności WZW C Metavir (*Guido 2011*).



Ocena według powyższego algorytmu pozwala na określenie stopnia ciężkości choroby (*grading*). Parametrami branyymi pod uwagę są martwica kęsowa (MK) oraz martwica płacikowa (MP). Nasilenie poszczególnych cech z przyporządkowanymi wartościami punktowymi zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 290. Ocena punktowa martwicy według skali Metavir (Guido 2011).

Cecha	Zaawansowanie włóknienia (stage)	Ocena punktowa
Martwica kęsowa (z ang. piecemeal necrosis)	Brak	0
	Ogniskowe zmiany w obszarze okołowrotnym w niektórych przestrzeniach wrotnych	1
	Rozlane zmiany przestrzeni okołowrotnych lub zmiany ogniskowe wokół wszystkich przestrzeni wrotnych	2
	Rozlana przebudowa w obrębie wszystkich przestrzeni wrotnych	3
Martwica płacikowa (z ang. lobular necrosis)	Poniżej jednego ogniska martwiczo-zapalnego na płacik	0
	Co najmniej jedno ognisko martwiczo-zapalne na płacik	1
	Kilka ognisk martwiczo-zapalnych na płacik lub martwica przęsłowa	2

4.7.2.2 Skala Scheuer'a

Tabela 291. Kryteria histopatologicznej oceny w skali Scheuer'a (Guido 2011).

Aktywność procesu zapalno-martwiczego (grade)		Zaawansowanie włóknienia (stage)	Ocena punktowa
Okołowrotna/wrotna	Płacikowa		
Brak	Brak	Brak włóknienia	0
Samodzielny stan zapalny w przestrzeniach wrotnych	Stan zapalny bez martwicy	Poszerzone, włókniste przestrzenie wrotne	1
Łagodna martwica kęsowa	Ogniskowa martwica lub ciałka kwasochłonne	Włóknienie około wrotne lub przegrody wrotno-wrotne bez zaburzenia architektury narządu	2
Umiarkowana martwica kęsowa	Zaawansowane ogniskowe uszkodzenie komórek	Włóknienie z zaburzeniem architektury narządu bez ewidentnej marskości	3
Ciężka martwica kęsowa	Uszkodzenie obejmujące martwicę przęsłową	Prawdopodobna lub pewna marskość	4

4.7.2.3 Skala Ishaka

Tabela 292. Kryteria histopatologiczne oceny wg Ishaka (Guido 2011).

Cecha	Charakterystyka obrazu	ocena punktowa
	Brak	0
Okołowrotne zapalenie wątroby (martwica kęsowa)	Łagodna (ogniskowa, pojedyncze przestrzenie wrotne)	1
	Łagodna/umiarkowana (ogniskowa, większość przestrzeni wrotnych)	2
	Umiarkowana (ciągła, poniżej 50% dróg żółciowych lub przegród)	3

Cecha	Charakterystyka obrazu	ocena punktowa
	Ciężka (ciągła, ponad 50% dróg żółciowych lub przegród)	4
Martwica zlewna (z ang. <i>confluent necrosis</i>)	Brak	0
	Ogniskowa martwica zlewna	1
	Martwica strefy 3 w części obszarów	2
	Martwica strefy 3 w większości obszarów	3
	Martwica strefy 3 oraz miejscowo mostki wrotno-centralne (z ang. <i>portal-central bridging</i>)	4
	Martwica strefy 3 oraz mnogie mostki wrotno-centralne (z ang. <i>portal-central bridging</i>)	5
	Martwica całego zrazika lub mnogich zrazików	6
Ogniskowa martwica rozplywna, apoptoza oraz ogniskowy stan zapalny	Brak	0
	1 lub mniej ognisk na 10 pól widzenia	1
	2-4 ognisk na 10 pól widzenia	2
	5-10 ognisk na 10 pól widzenia	3
	ponad 10 ognisk na 10 pól widzenia	4
Stan zapalny w przestrzeniach wrotnych (z ang. <i>portal inflammation</i>)	Brak	0
	Łagodny w pojedynczych lub wszystkich przestrzeniach wrotnych	1
	Umiarkowany w pojedynczych lub wszystkich przestrzeniach wrotnych	2
	Umiarkowany/zaznaczony (z ang. <i>marked</i>) we wszystkich przestrzeniach wrotnych	3
	Zaznaczony (z ang. <i>marked</i>) we wszystkich przestrzeniach wrotnych	4
Włóknienie	Brak	0
	Rozrost tkanki włóknistej w niektórych przestrzeniach wrotnych, bez lub z krótkimi przegrodami włóknistymi	1
	Rozrost tkanki włóknistej w większości przestrzeniach wrotnych, bez lub z krótkimi przegrodami włóknistymi	2
	Rozrost tkanki włóknistej w większości przestrzeniach wrotnych, z pojedynczymi przegrodami międzywrotnymi (z ang. <i>portal to portal</i>)	3
	Rozrost tkanki włóknistej w większości przestrzeniach wrotnych, z przegrodami międzywrotnymi (z ang. <i>portal to portal</i>) oraz wrotno-centralnymi (z ang. <i>portal to central</i>)	4
	Zaznaczone włóknienie międzywrotne oraz wrotno-centralne z pojedynczymi guzkami regeneracyjnymi (z ang. <i>nodules</i>)	5
	Marskość prawdopodobna lub pewna	6

4.8 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

4.8.1 Badania oceniające efektywność kliniczną telaprewiru

Populacja chorych z HCV wcześniej nieleczonych – badania z randomizacją

Bronowicki 2012 (badanie PROVE2)	Bronowicki J-P, Hezode C, Bengtsson L, Pol S, Bourliere M, Serfaty L, De Ledinghen V, Tran A, Benhamou Y, Grange J-D, Mathurin P, Marcellin P, Trepo C, Zarski J-P, Seepersaud S, Kelliher K, Botfield M, Pawlotsky J-M. 100% SVR in IL28B CC patients treated with 12 weeks of telaprevir, peginterferon and ribavirin in the PROVE2 trial. <i>J. Hepatol.</i> 2012;56:S430–S431.
Hézode 2009 (badanie PROVE2)	Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peg-interferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. <i>N. Engl. J. Med.</i> 2009;360(18):1839-1850.
Jacobson 2011 (badanie ADVANCE)	Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. <i>N Engl J Med</i> 2011; 364(25):2405-2416.
Jacobson 2011a (badanie ADVANCE)	Jacobson I, Catlett I, Marcellin P. Telaprevir substantially improved SVR rates across all IL28B genotypes in the ADVANCE trial. <i>J Hepatol.</i> 2011;54(Suppl 1):S542–S543.
Kumada 2011	Kumada H, Toyota J, Okanou T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peg-interferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. <i>J Hepatol</i> 2011.
Marcellin 2011 (badanie C208)	Marcellin P, Fornis X, Goeser T, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peg-interferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. <i>Gastroenterology.</i> 2011;140(2):459-468.e1; quiz e14.
McHutchison 2009 (badanie PROVE1)	McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ. Telaprevir with peg-interferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. <i>N Engl J Med</i> 2009; 360(18):1827-1838.
Sherman 2011 (badanie ILLUMINATE)	Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, Adler M, Reesink HW, Martin M, Sankoh AJ, Adda N, Kauffman RS, George S, Wright CI, Poordad F. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. <i>N Engl J Med</i> 2011; 365(11):1014-1024.
Younossi 2012 (badanie ADVANCE)	Younossi Z, Aggarwal J, Martin M, et al. Health-related quality-of-life among genotype 1 treatment-naïve chronic hepatitis c patients receiving telaprevir combination treatment: post-hoc analyses of data from the ADVANCE trial. <i>Journal of Hepatology.</i> 2012;56(2):S462-S463.

Populacja chorych z HCV wcześniej nieleczonych – badania bez randomizacji

Lawitz 2008	Lawitz E, Rodriguez-Torres M, Muir AJ, et al. Antiviral effects and safety of telaprevir, peg-interferon alfa-2a, and ribavirin for 28 days in hepatitis C patients. <i>J. Hepatol.</i> 2008;49(2):163-169.
--------------------	---

Populacja mieszana – badania bez randomizacji

Chayama 2011	Chayama K, Hayes CN, Abe H, Miki D, Ochi H, Karino Y, Toyota J, Nakamura Y, Kamatani N, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H. IL28B but not ITPA
---------------------	--

polymorphism is predictive of response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. *J Infect Dis* 2011; 204(1):84-93.

Suzuki 2011

Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, et al. Influence of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir. *Hepatology*. 2011;53(2):415-421.

4.8.2 Badania oceniające efektywność kliniczną boceprewiru

Populacja chorych z HCV wcześniej nieleczonych – badania z randomizacją

Kwo 2010

(badanie *SPRINT-1*)

Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peg-interferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (*SPRINT-1*): an open-label, randomised, multi-centre phase 2 trial. *Lancet*. 2010;376(9742):705-716.

Poordad 2011

(badanie *SPRINT-2*)

Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med*. 2011;364(13):1195-1206.

Poordad 2011a (badanie *SPRINT-2*)

Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC et al. I128b polymorphism predicts virologic response in patients with hepatitis c genotype 1 treated with Boceprevir (BOC) combination therapy. *Journal of Hepatology*. 2011;54(1):S6.

4.8.3 Badania oceniające efektywność kliniczną dwóch rodzajów interferonów

Populacja chorych z HCV wcześniej nieleczonych – badania z randomizacją

Ascione 2010

Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, Picciotto FP, Marino-Marsilia G, Fontanella L, Leandro G. peg-interferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peg-interferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010; 138(1):116-122.

McHutchison 2009a

(badanie *IDEAL*)

McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS. peg-interferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361(6):580-593.

Prati 2012

(badanie *Rumi 2010*)

Prati GM, Aghemo A, Rumi MG, D'Ambrosio R, De Nicola S, Donato MF, Degasperis E, Colombo M. Hyporesponsiveness to PegIFNalpha2B plus ribavirin in patients with hepatitis C-related advanced fibrosis. *J Hepatol* 2012; 56(2):341-347.

Rumi 2010

Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, Del Ninno E, Russo A, Colombo M. Randomized study of peg-interferon-alpha2a plus ribavirin vs peg-interferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010; 138(1):108-115.

Yenice 2006

Yenice N, Mehtap O, Gumrah M, Arican N. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Turk J Gastroenterol* 2006; 17(2):94-98.

4.8.4 Badania wtórne oceniające efektywność kliniczną telaprewiru lub boceprewiru

Publikacje odnalezione w ramach głównego wyszukiwania

<i>Dang 2011</i>	Dang S-S, Wang W-J, Wang X-F, et al. Telaprevir for Chronic Hepatitis C with Genotype 1: A Meta-Analysis. <i>Hepatogastroenterology</i> . 2011;59(114): DOI 10.5754/hge11312.
<i>Foote 2011</i>	Foote BS, Spooner LM, Belliveau PP. Boceprevir: a protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. <i>Ann Pharmacother</i> . 2011;45(9):1085-1093.
<i>Fowell 2010</i>	Fowell AJ, Nash KL. Telaprevir: a new hope in the treatment of chronic hepatitis C? <i>Adv Ther</i> . 2010;27(8):512-522.
<i>Gentile 2010</i>	Gentile I, Carleo MA, Borgia F, Castaldo G, Borgia G. The efficacy and safety of telaprevir - a new protease inhibitor against hepatitis C virus. <i>Expert Opin Investig Drugs</i> . 2010;19(1):151-159.
<i>Klibanov 2011</i>	Klibanov OM, Williams SH, Smith LS, Olin JL, Vickery SB. Telaprevir: a novel NS3/4 protease inhibitor for the treatment of hepatitis C. <i>Pharmacotherapy</i> . 2011;31(10):951-974.
<i>Lange 2010</i>	Lange CM, Sarrazin C, Zeuzem S. Review article: specifically targeted anti-viral therapy for hepatitis C - a new era in therapy. <i>Aliment. Pharmacol. Ther</i> . 2010;32(1):14-28.
<i>Smith 2011</i>	Smith LS, Nelson M, Naik S, Woten J. Telaprevir: an NS3/4A protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. <i>Ann Pharmacother</i> . 2011;45(5):639-648.
<i>Tungol 2011</i>	Tungol A, Rademacher K, Schafer JA. Formulary management of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir for chronic hepatitis C virus. <i>J Manag Care Pharm</i> . 2011;17(9):685-694.

Publikacje odnalezione w wyniku uaktualnionego wyszukiwania

<i>Cooper 2012</i>	Cooper CL, Druyts E, Thorlund K, Nachega JB, El Khoury AC, O'Regan C, Mills EJ. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis. <i>Ther Clin Risk Manag</i> . 2012;8:105-130.
<i>Klibanov 2012</i>	Klibanov OM, Vickery SB, Olin JL, Smith LS, Williams SH. Boceprevir: a novel NS3/4 protease inhibitor for the treatment of hepatitis C. <i>Pharmacotherapy</i> . 2012;32(2):173-190.

4.9 Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych na podstawie oceny pełnych tekstów i przyczyny wykluczeni – wyszukiwanie 23 listopada 2011 r.

Adiwijaya BS, Hare B, Caron PR, Randle JC, Neumann AU, Reesink HW, Zeuzem S, Herrmann E. Rapid decrease of wild-type hepatitis C virus on telaprevir treatment. *Antivir Ther* 2009; 14(4):591-595.

Rodzaj badania – analiza dynamiki wirusów u pacjentów uczestniczących w dwóch innych badaniach (*Reesink 2006* i *Forestier 2007*), ocena wpływu telaprewiru na zmniejszenie stężenia wirusów typu dzikiego.

Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y, Kumada H. Amino Acid Substitution in HCV Core Region and Genetic Variation near the IL28B Gene Affect Viral Dynamics during Telaprevir, peg-interferon and Ribavirin Treatment. *Intervirol* 2011.

Rodzaj badania – dodatkowe analizy czynników predykcyjnych w subpopulacji z badania *Akuta 2010*.

Bartels DJ, Zhou Y, Zhang EZ, Marcial M, Byrn RA, Pfeiffer T, Tigges AM, Adiwijaya BS, Lin C, Kwong AD, Kieffer TL. Natural prevalence of hepatitis C virus variants with decreased sensitivity to NS3(middle dot)4A protease inhibitors in treatment-naive subjects. *Journal of Infectious Diseases* 2008; 198(6):800-807.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza poszczególnych genotypów wirusa i ich odpowiedzi na leczenie, wyniki skuteczności jedynie w podziale na poszczególne warianty genetyczne wirusa

Bruno R, Sacchi P, Ciappina V, Zochetti C, Patruno S, Maiocchi L, Filice G. Viral dynamics and pharmacokinetics of peg-interferon alpha-2a and peg-interferon alpha-2b in naive patients with chronic hepatitis c: a randomized, controlled study. *Antivir Ther* 2004; 9(4):491-497.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – głównie ocena farmakokinetyki obu leków, nie przedstawiono osobnych wyników SVR dla populacji chorych z HCV-1 (badanie *Bruno 2004*).

Bruno R, Sacchi P, Maiocchi L, Zocchetti C, Ciappina V, Patruno S, Filice G. Area-under-the-curve for peg-interferon alpha-2a and peg-interferon alpha-2b is not related to body weight in treatment-naive patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2005; 10(2):201-205.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – jedynie ocena zależności pomiędzy masą ciała a ekspozycją leku, dodatkowa analiza w grupie chorych z badania *Bruno 2004*.

Bruno R, Sacchi P, Scagnolari C, Torriani F, Maiocchi L, Patruno S, Bellomi F, Filice G, Antonelli G. Pharmacodynamics of peg-interferon alfa-2a and peg-interferon alfa-2b in interferon-naive patients with chronic hepatitis C: A randomized, controlled study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2007; 26(3):369-376.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza farmakodynamiczna obu leków, kontynuacja badania *Bruno 2004*.

Di Bisceglie AM, Ghalib RH, Hamzeh FM, Rustgi VK. Early virologic response after peg-interferon alpha-2a plus ribavirin or peg-interferon alpha-2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2007; 14(10):721-729.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak oceny SVR.

Friedrich-Rust M, Forestier N, Sarrazin C, Reesink HW, Herrmann E, Zeuzem S. Ultrasound evaluation of perihepatic lymph nodes during antiviral therapy with the protease inhibitor telaprevir (VX-950) in patients with chronic hepatitis C infection. *Ultrasound Med Biol* 2007; 33(9):1362-1367.

Rodzaj badania – analiza podgrupy pacjentów z badania *Reesink 2006*, ocena ultrasonograficzna węzłów chłonnych wokół wątroby.

Gelderblom HC, Zeuzem S, Weegink CJ, Forestier N, McNair L, Purdy S, Dijkgraaf MG, Jansen PL, Reesink HW. Inflammatory markers neopterin and alanine aminotransferase in HCV patients treated with HCV NS3.4A protease inhibitor telaprevir (VX-950) and/or peg-interferon alfa-2a. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(9):1122-1127.

Rodzaj badania – analiza pacjentów uczestniczących w dwóch innych badaniach (*Reesink 2006* i *Forestier 2007*), ocena markerów stanu zapalnego.

Guedj J, Perelson AS. Second phase HCV RNA decline during telaprevir based therapy increases with drug effectiveness: Implications for treatment duration. *Hepatology* 2011.

Rodzaj badania – analiza pacjentów uczestniczących w dwóch innych badaniach (*Reesink 2006* i *Forestier 2007*) – ocena czasu do usunięcia wirusów przeprowadzona w oparciu o

Herrmann E, Lee JH, Marinos G, Modi M, Zeuzem S. Effect of ribavirin on hepatitis C viral kinetics in patients treated with pegylated interferon. *Hepatology* 2003; 37(6):1351-1358.

Kamal SM, Ahmed A, Mahmoud S, Nabegh L, El Gohary I, Obadan I, Hafez T, Ghoraba D, Aziz AA, Metaoei M. Enhanced efficacy of pegylated interferon alpha-2a over pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4A randomized trial and quality of life analysis. *Liver Int* 2011; 31(3):401-411.

Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, Bonet L, Vidal F, Milinkovic A, Bassa A, Villalonga C, Perez I, Tural C, Martinez-Rebollar M, Calvo M, Blanco JL, Martinez E, Sanchez-Tapias JM, Gatell JM, Mallolas J. Randomized trial comparing pegylated interferon -2b versus pegylated interferon -2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology* 2009; 49(1):22-31.

Lange CM, Susser S, Herrmann E, Karey U, Kieffer TL, Kwong AD, Schinkel J, Reesink HW, Zeuzem S, Sarrazin C. HVR-1 heterogeneity during treatment with telaprevir with or without pegylated interferon alfa-2a. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46(11):1362-1368.

Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Ricci GL, Carretta V, Vinelli F, Scotto G, Montalto G, Romano M, Cristofaro G, Mottola L, Spirito F, Andriulli A. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: A randomized controlled trial. *Hepatology* 2008; 47(1):43-50.

Muir AJ, Hu KQ, Gordon SC, Koury K, Boparai N, Noviello S, Albrecht JK, Sulkowski MS, McCone J. Hepatitis C treatment among racial and ethnic groups in the IDEAL trial. *J Viral Hepat* 2011; 18(4):e134-143.

Neri S, Pulvirenti D, Bertino G. Psychiatric symptoms induced by antiviral therapy in chronic hepatitis C: comparison between interferon-alpha-2a and interferon-alpha-2b. *Clin Drug Investig* 2006; 26(11):655-662.

Rumi MG. Pegylated interferon (alpha)2b versus pegylated interferon (alpha)2a for chronic hepatitis C: The unreached goal of superiority. *J Hepatol* 2009; 51(6):1097-1099.

Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F, Forestier N, Larrey D, Gupta SK, Hussain M, Shah A, Cutler D, Zhang J, Zeuzem S. SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha-2b for genotype 1 nonresponders. *Gastroenterology* 2007; 132(4):1270-1278.

Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, Tartaglia A, Di Tullio R, Saracino A, Angarano G. Early and sustained virological response in non-responders with chronic hepatitis C: a randomized open-label study of pegylated interferon-alpha-2a versus pegylated interferon-alpha-2b. *Drugs* 2008; 68(6):791-801.

Silva M, Poo J, Wagner F, Jackson M, Cutler D, Grace M, Bordens R, Cullen C, Harvey J, Laughlin M. A randomised trial to compare the pharmacokinetic, pharmacodynamic, and antiviral effects of peg-interferon alfa-2b and peg-interferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C (COMPARE). *J Hepatol* 2006; 45(2):204-213.

nowy model kinetyki wirusa HCV.

Nieprawidłowy komparator – brak porównania pegylowanego interferonu alfa 2a z alfa 2b

Nieprawidłowa populacja – chorzy z HCV o genotypie 4.

Nieprawidłowa populacja – włączono chorych z różnymi genotypami, brak wyników w podgrupie chorych z genotypem 1.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena heterogeniczności regionu HVR-1 podczas terapii telaprewirem w grupie chorych z badania *Kieffer 2007*.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak porównania SVR dla obu interferonów w populacji chorych z HCV-1.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – wyniki analizy w podgrupach ze względu na pochodzenie etniczne chorych z badania *IDEAL*.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak oceny SVR.

Opracowanie wtórne

Nieprawidłowa interwencja – boceprewir podawany w zbyt krótkim okresie czasu, schemat podawania leku uniemożliwiający przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak wyników dla SVR w grupie chorych z HCV-1.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak wyników porównania interferonów pod kątem SVR.

Sporea I, Danila M, Sirli R, Popescu A, Laza A, Baditoiu L. Comparative study concerning the efficacy of Peg-IFN alpha-2a versus Peg-IFN alpha-2b on the early virological response (EVR) in patients with chronic viral C hepatitis. <i>J Gastrointest Liver Dis</i> 2006; 15(2):125-130.	Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie wykonano oceny SVR.
Vermehren J, Susser S, Lange CM, Forestier N, Karey U, Hughes E, Ralston R, Tong X, Zeuzem S, Sarrazin C. Mutations selected in the hepatitis C virus NS3 protease domain during sequential treatment with boceprevir with and without pegylated interferon alfa-2b. <i>J Viral Hepat</i> 2011.	Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza mutacji wirusa i identyfikacja wariantów opornych na leczenie.
Zeuzem S. Telaprevir, peg-interferon alfa-2a, and ribavirin for 28 days in chronic hepatitis C patients. <i>J Hepatol</i> 2008; 49(2):157-159.	Opracowanie wtórne
Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, et al. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region of genotype 1b affect very early viral dynamics during treatment with telaprevir, peg-interferon, and ribavirin. <i>J. Med. Virol.</i> 2010;82(4):575-582.	Brak poszukiwanych punktów końcowych – chorzy otrzymywali telaprevir w dawce 500 lub 750 mg, nie podano oddzielnych wyników dla dawki 750 mg (badanie <i>Akuta 2010</i>).
Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, et al. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peg-interferon and ribavirin. <i>Hepatology.</i> 2010;52(2):421-429.	Brak poszukiwanych punktów końcowych – chorzy otrzymywali telaprevir w dawce 500 lub 750 mg, nie podano oddzielnych wyników dla dawki 750 mg.
Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, et al. Rapid loss of hepatitis C virus genotype 1b from serum in patients receiving a triple treatment with telaprevir (MP-424), pegylated interferon and ribavirin for 12 weeks. <i>Hepatol. Res.</i> 2009;39(11):1056-1063.	Brak poszukiwanych punktów końcowych – wyróżniono 2 grupy, w których telaprevir podawano w dawce 500 lub 750 mg, ale nie przedstawiono oddzielnych wyników dla dawki 750 mg.
Forestier N, Reesink HW, Weegink CJ, McNair L, Kieffer TL, Chu HM, Purdy S, Jansen PL, Zeuzem S. Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peg-interferon alfa-2a in patients with hepatitis C. <i>Hepatology</i> 2007; 46(3):640-648.	Nieprawidłowa interwencja – w ramach próby RCT telaprevir podawano bez interferonu oraz rybawiryny (badanie <i>Forestier 2007</i>).
Kieffer TL, Sarrazin C, Miller JS, Welker MW, Forestier N, Reesink HW, Kwong AD, Zeuzem S. Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients. <i>Hepatology</i> 2007; 46(3):631-639.	Nieprawidłowa interwencja – w ramach próby RCT telaprevir podawano bez interferonu oraz rybawiryny (badanie <i>Kieffer 2007</i>).
Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, Forestier N, van Vliet A, van de Wetering de Rooij J, McNair L, Purdy S, Kauffman R, Alam J, Jansen PL. Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase Ib, placebo-controlled, randomized study. <i>Gastroenterology</i> 2006; 131(4):997-1002.	Nieprawidłowa interwencja – w ramach próby RCT telaprevir podawano bez interferonu oraz rybawiryny (badanie <i>Reesink 2006</i>).
Susser S, Vermehren J, Forestier N, Welker MW, Grigorian N, Fuller C, Perner D, Zeuzem S, Sarrazin C. Analysis of long-term persistence of resistance mutations within the hepatitis C virus NS3 protease after treatment with telaprevir or boceprevir. <i>J Clin Virol</i> 2011; 52(4):321-327.	Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena mutacji proteazy wirusowej po leczeniu boceprewirem lub telaprewirem.
Susser S, Welsch C, Wang Y, Zettler M, Domingues FS, Karey U, Hughes E, Ralston R, Tong X, Herrmann E, Zeuzem S, Sarrazin C. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus-infected patients. <i>Hepatology</i> 2009; 50(6):1709-1718.	Nieprawidłowa interwencja - brak standardowej dawki boceprewiru (800 mg trzy razy dziennie).
Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, Hanzelka B, Muh U, Welker M, Wincheringer D, Zhou Y, Chu H, Lin C, Weegink C, Reesink H, Zeuzem S, Kwong AD. Dynamic Hepatitis C Virus Genotypic and Phenotypic Changes in Patients Treated With the Protease Inhibitor Telaprevir. <i>Gastroenterology</i> 2007; 132(5):1767-1777.	Nieprawidłowa interwencja – w ramach próby RCT telaprevir podawano bez interferonu oraz rybawiryny.

Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, Tartaglia A, Di Tullio R, Saracino A, Angarano G. Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study. *J Interferon Cytokine Res* 2008; 28(10):623-629.

Nieprawidłowa populacja – chorzy z HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364(13):1207-1217.

Nieprawidłowa populacja – chorzy z HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (badanie *RESPOND-2*)

McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N. Engl. J. Med.* 2010;362(14):1292-1303.

Nieprawidłowa populacja – chorzy z HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (badanie *PROVE3*)

Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Mullhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364(25):2417-2428.

Nieprawidłowa populacja – chorzy z HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (badanie *REALIZE*)

Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Toyota J, Chayama K, Kumada H. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2011.

Nieprawidłowa populacja – chorzy z HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Muir AJ, Poordad FF, McHutchison JG, Shiffman ML, Berg T, Ferenci P, Heathcote EJ, Pawlowsky JM, Zeuzem S, Reesink HW, Dusheiko G, Martin EC, George S, Kauffman RS, Adda N. Retreatment with telaprevir combination therapy in hepatitis C patients with well-characterized prior treatment response. *Hepatology* 2011; 54(5):1538-1546.

Nieprawidłowa populacja – chorzy z HCV po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

4.10 Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych na podstawie oceny pełnych tekstów i przyczyny wykluczeni – aktualizacja wyszukiwania 29 lutego 2012 r.

Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y, Kumada H. Amino Acid Substitution in HCV Core Region and Genetic Variation near the IL28B Gene Affect Viral Dynamics during Telaprevir, Peginterferon and Ribavirin Treatment. *Intervirology* 2012; 55(6):417-425.

Duplikat w stosunku do głównego wyszukiwania (nowa referencja wynikająca z aktualizacji statusu „*ahead of print*”)

Bacon BR, Khalid O. Triple therapy with boceprevir for HCV genotype 1 infection: phase III results in relapsers and nonresponders. *Liver Int* 2012; 32 Suppl 1:51-53.

Opracowanie wtórne

Beinhardt S, Staettermayer AF, Rutter K, Maresch J, Scherzer TM, Steindl-Munda P, Hofer H, Ferenci P. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 patients at an academic center in Europe involved in prospective, controlled trials: Is there a selection bias? *Hepatology* 2012; 55(1):30-38.

Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie obserwacyjne, w którym część chorych co prawda otrzymywała telaprewir, jednak w ramach innej próby RCT i nie przedstawiono wyników osobno dla tych chorych - prezentowane są wyniki dla pacjentów z jednego ośrodka, ogółem dla różnych strategii leczenia bez podziału na konkretne preparaty.

Berenguer M, Ortiz-Canto C, Abellan JJ, Aguilera V, Rubin A, Prieto M, Lopez-Labrador FX. Hepatitis C virus viral kinetics during alpha-2a or alpha-2b pegylated interferon plus ribavirin therapy in liver transplant recipients with different immunosuppression regimes. *J Clin Virol* 2012; 53(3):231-238.

Nieprawidłowy rodzaj badania - w badaniu co prawda wybrano 16 chorych losowo z kohorty randomizowanej do dwóch różnych rodzajów interferonów (chorzy po przeszczepie wątroby), oraz 4 chorych również randomizowanych do dwóch interferonów (bez przeszczepów wątroby), jednak nie przeprowadzono formalnego porównania jak w typowym badaniu RCT; wyniki przedstawiono oddzielnie dla wszystkich 20 chorych.

Danta M. Telaprevir triple combination therapy, and dual peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy for 24 weeks for those with rapid-early response is not inferior to 48 weeks of therapy for treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C virus infection. *Evid Based Med* 2012; 17(5):143-144.

Opracowanie wtórne - komentarz do badania ILLUMINATE

Hayashi N, Okanou T, Tsubouchi H, Toyota J, Chayama K, Kumada H. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012; 19(2):e134-142.

Duplikat w stosunku do głównego wyszukiwania (nowa referencja wynikająca z aktualizacji statusu „*ahead of print*”)

Kumada H, Toyota J, Okanou T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* 2012; 56(1):78-84.

Duplikat w stosunku do głównego wyszukiwania (nowa referencja wynikająca z aktualizacji statusu „*ahead of print*”)

4.11 Publikacje wykluczone z analizy badań wtórnych na podstawie oceny pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń – wyszukiwanie 23 listopada 2011 r.

Alavian SM, Lankarani KB, Aalaei-Andabili SH, Pouryasini A, Daryani NE, Toosi MN, Malekzadeh R, Zali MR, Mohraz M. Treatment of chronic hepatitis C infection: Update of the recommendations from scientific leader's meeting-28th July 2011-Tehran, IR Iran. *Hepatitis Monthly* 2011; 11(9):703-713.

brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania); aktualizacja wytycznych leczenia zapalenia wątroby typu C

Asselah T, Marcellin P. New direct-acting antivirals' combination for the treatment of chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2011;31 (Suppl 1):68-77.

brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)

Cacoub P, Bourlière M, Lübke J, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. *J. Hepatol.* 2012;56(2):455-463.

brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)

Chary A, Holodniy M. Recent advances in hepatitis C virus treatment: review of HCV protease inhibitor clinical trials. *Rev Recent Clin Trials.* 2010;5(3):158-173.

brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)

Dore GJ, Matthews GV, Rockstroh J. Future of hepatitis C therapy: development of direct-acting antivirals. *Curr Opin HIV AIDS.* 2011;6(6):508-513.

brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)

Gentile I, Viola C, Borgia F, Castaldo G, Borgia G. Telaprevir: a promising protease inhibitor for the treatment of hepatitis C virus infection. *Curr. Med. Chem.* 2009;16(9):1115-1121.

brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)

Harrington PR, Zeng W, Naeger LK. Clinical relevance of detectable but not quantifiable hepatitis C virus RNA during boceprevir or telaprevir treatment. *Hepatology.* 2012;55(4):1048-1057.

brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)

Patel KP, Pauli MP, Abdelghany SP. Telaprevir: A novel, protease inhibitor for the treatment of hepatitis C virus. *Formulary.* 2011;46:205-226.

brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)

4.12 Publikacje wykluczone z analizy badań wtórnych na podstawie oceny pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń – aktualizacja wyszukiwania 29 lutego 2012 r.

<p>Dang S-S, Wang W-J, Wang X-F, et al. Telaprevir for chronic hepatitis C with genotype 1: a meta-analysis. <i>Hepatology</i>. 2012;59(114):461–468.</p>	<p>duplikat, uaktualniona referencja do publikacji odnalezionej w wyszukiwaniu głównym: Dang S-S, Wang W-J, Wang X-F, et al. Telaprevir for Chronic Hepatitis C with Genotype 1: A Meta-Analysis. <i>Hepatology</i>. 2011;59(114): DOI 10.5754/hge11312</p>
<p>Forestier N, Zeuzem S. Telaprevir for the treatment of hepatitis C. <i>Expert Opin Pharmacother</i>. 2012;13(4):593–606.</p>	<p>brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)</p>
<p>Kim JJ, Culley CM, Mohammad RA. Telaprevir: an oral protease inhibitor for hepatitis C virus infection. <i>Am J Health Syst Pharm</i>. 2012;69(1):19–33.</p>	<p>brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)</p>
<p>Schneider MD, Sarrazin C. Hepatitis C triple therapy with boceprevir and telaprevir. <i>Verdauungskrankheiten</i> 2012; 30(1):23-34.</p>	<p>brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)</p>
<p>Tungol A, Rademacher K, Schafer JA. Formulary management of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir for chronic hepatitis C virus. <i>J Manag Care Pharm</i>. 2011;17(9):685–694.</p>	<p>duplikat do publikacji odnalezionej w wyszukiwaniu głównym</p>
<p>Wilby KJ, Greanya ED, Ford J-AE, Yoshida EM, Partovi N. A review of drug interactions with boceprevir and telaprevir: implications for HIV and transplant patients. <i>Ann Hepatol</i>. 2012;11(2):179–185.</p>	<p>przegląd systematyczny zawierający informacje na temat farmakokinetyki i interakcji bocepreviru i telaprewiru z innymi lekami, u pacjentów z HCV i koinfekcją HIV, po przeszczepie wątroby – brak informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa bocepreviru i telaprewiru</p>

4.13 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend użytych w strategii wyszukiwania – wyszukiwanie 23 listopada 2011 r.

Tabela 293. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych z randomizacją, obserwacyjnych oraz pragmatycznych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	telaprevir[all]	202
2	Vx-950[all]	220
3	Vx950[all]	3
4	1-3/OR	222
5	boceprevir[all]	139
6	SCH-503034[all]	93
7	SCH503034[all]	86
8	5-7/OR	148
9	" peg-interferon alfa-2a"[all]	2213
10	"peg-IFN alfa-2a"[all]	44
11	"pegylated interferon alfa-2a"[all]	105
12	"polyethylene glycol-interferon alfa-2a"[all]	0
13	" peg-interferon alpha-2a"[all]	185
14	"peg-IFN alpha-2a"[all]	120
15	"pegylated interferon alpha-2a"[all]	200
16	"polyethylene glycol-interferon alpha-2a"[all]	0
17	"pegasys"[all]	102
18	9-17/OR	2366
19	" peg-interferon alfa-2b"[all]	1595
20	"peg-IFN alfa-2b"[all]	42
21	"pegylated interferon alfa-2b"[all]	103
22	"polyethylene glycol-interferon alfa-2b"[all]	0
23	" peg-interferon alpha-2b"[all]	123
24	"peg-IFN alpha-2b"[all]	135
25	"pegylated interferon alpha-2b"[all]	232

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
26	"polyethylene glycol-interferon alpha-2b"[all]	0
27	"Pegintron"[all]	20
28	"ViraferonPeg"[all]	2
29	"PEG-Intron"[all]	37
30	19-29/OR	1764
31	18 AND 29	786
32	randomized controlled trial[pt]	312928
33	random allocation[mh]	72139
34	random*[tiab]	579714
35	controlled[tiab]	396120
36	32-35/OR	950308
37	31 AND 36	129
38	4 OR 8 OR 37	398

Tabela 294. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych z randomizacją, obserwacyjnych oraz pragmatycznych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	telaprevir AND [embase]/lim	901
2	'vx 950' AND [embase]/lim	385
3	vx950 AND [embase]/lim	6
4	1-3/OR	904
5	boceprevir AND [embase]/lim	641
6	'sch 503034' AND [embase]/lim	250
7	sch503034 AND [embase]/lim	16
8	5-7/OR	643
9	'peg-interferon alfa-2a' AND [embase]/lim	644
10	'pegylated interferon alfa-2a' AND [embase]/lim	178
11	'peg-ifn alfa-2a' AND [embase]/lim	89

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
12	'polyethylene glycol-interferon alfa-2a' AND [embase]/lim	5
13	' peg-interferon alpha-2a' AND [embase]/lim	125
14	'peg-ifn alpha-2a' AND [embase]/lim	58
15	'pegylated interferon alpha-2a' AND [embase]/lim	149
16	'polyethylene glycol-interferon alpha-2a' AND [embase]/lim	4
17	'pegasys' AND [embase]/lim	1415
18	9-17/OR	2295
19	' peg-interferon alfa-2b' AND [embase]/lim	322
20	'peg-ifn alfa-2b' AND [embase]/lim	79
21	'pegylated interferon alfa-2b' AND [embase]/lim	147
22	'polyethylene glycol-interferon alfa-2b' AND [embase]/lim	4
23	' peg-interferon alpha-2b' AND [embase]/lim	85
24	'peg-ifn alpha-2b' AND [embase]/lim	56
25	'pegylated interferon alpha-2b' AND [embase]/lim	148
26	'polyethylene glycol-interferon alpha-2b' AND [embase]/lim	2
27	'pegintron' AND [embase]/lim	753
28	'viraferonpeg' AND [embase]/lim	44
29	'peg-intron' AND [embase]/lim	366
30	19-29/OR	1729
31	18 AND 30	751
32	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	219510
33	random*:ab,ti AND [embase]/lim	558723
34	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	386270
35	randomization:de AND [embase]/lim	31579
36	32-35/OR	848996
37	31 AND 36	118
38	4 OR 8 OR 38	1145

Tabela 295. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych z randomizacją, obserwacyjnych oraz pragmatycznych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	(telaprevir) in Cochrane Reviews, Other Reviews, Clinical Trials and Technology Assessments	37
2	(Vx-950) in Cochrane Reviews, Other Reviews, Clinical Trials and Technology Assessments	16
3	(Vx950) in Cochrane Reviews, Other Reviews, Clinical Trials and Technology Assessments	12
4	1-3/OR	40
5	(boceprevir) in Cochrane Reviews, Other Reviews, Clinical Trials and Technology Assessments	11
6	(SCH-503034) in Cochrane Reviews, Other Reviews, Clinical Trials and Technology Assessments	4
7	(SCH503034) in Cochrane Reviews, Other Reviews, Clinical Trials and Technology Assessments	1
8	5-7/OR	14
9	" peg-interferon alfa-2a" in Clinical Trials	270
10	"peg-IFN alfa-2a" in Clinical Trials	34
11	"pegylated interferon alfa-2a" in Clinical Trials	44
12	"polyethylene glycol-interferon alfa-2a" in Clinical Trials	0
13	(pegasys) in Clinical Trials	91
14	"peg-IFN alpha-2a" in Clinical Trials	26
15	"pegylated interferon alpha-2a" in Clinical Trials	36
16	"polyethylene glycol-interferon alpha-2a" in Clinical Trials	0
17	(pegasys) in Clinical Trials	169
18	9-17/OR	495
19	" peg-interferon alfa-2b" in Clinical Trials	82
20	"peg-IFN alfa-2b" in Clinical Trials	30
21	"pegylated interferon alfa-2b" in Clinical Trials	65
22	"polyethylene glycol-interferon alfa-2b" in Clinical Trials	0
23	" peg-interferon alpha-2b" in Clinical Trials	48
24	"peg-IFN alpha-2b" in Clinical Trials	30
25	"pegylated interferon alpha-2b" in Clinical Trials	71
26	"polyethylene glycol-interferon alpha-2b" in Clinical Trials	0

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
27	(Pegintron) in Clinical Trials	27
28	(ViraferonPeg) in Clinical Trials	0
29	(PEG-Intron) in Clinical Trials	24
30	19-25/OR	303
31	18 AND 30	41
32	4 OR 8 OR 31	89

Wyszukiwanie do 23 listopada 2011.

4.14 Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej

4.14.1 Telaprewir

Tabela 296. Charakterystyka (critical appraisal) badania ADVANCE.

ADVANCE (Jacobson 2011, NCT00627926)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą placebo, III fazy
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad/NOS	5 (R 2; B 2; W 1)
Liczba ośrodków	123
Okres obserwacji	24 lub 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie oszacowania SVR
Analiza statystyczna	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>) leczenia schematami zawierającymi telaprewir nad terapią standardową rybawiryną i pegylowanym interferonem w częstotliwości występowania SVR; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z SVR – niewykrywalne stężenie RNA HCV 24 tygodnie po zakończeniu terapii <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z brakiem obecności RNA HCV w 72 tygodniu badania, a także w tygodniu 4, 12, lub w obu tych tygodniach, na końcu okresu leczenia oraz 12 tygodni po ostatniej zaplanowanej dawce leków odsetek chorych z nawrotem odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia (z ang. <i>virological failure</i>) ocena bezpieczeństwa
Interwencja i komparatory	

- grupa T12PR24/48: telaprewir + peg-IFN α -2a/rybawiryna przez 12 tygodni
- grupa T8Pbo4PR24/48: telaprewir + peg-IFN α -2a/rybawiryna przez 8 tygodni, następnie cztery tygodnie peg-IFN α -2a/rybawiryna + placebo
- grupa Pbo12PR48: peg-IFN α -2a/rybawiryna + placebo przez 12 tygodni, następnie peg-IFN α -2a/rybawiryna przez 36 tygodni

ADVANCE (Jacobson 2011, NCT00627926)

telaprewir podawany doustnie w dawce 750 mg co 8 godzin z jedzeniem, peg-IFN α -2a (Pegasys, Roche) podawany podskórnym raz na tydzień w dawce 180 μ g, rybawiryne (Copegus, Roche) podawana doustnie w dawce 1000 mg/dzień (u chorych z masą ciała < 75 kg), oraz 1200 mg (masa ciała \geq 75); chorzy z grup T12PR24/48 oraz T8Pbo4PR24/48 spełniający kryterium braku RNA HCV w 4 oraz 12 tygodniu badania, kontynuowali leczenie terapią peg-IFN α -2a/rybawiryne do 24 tygodnia leczenia, chorzy nie spełniający tego kryterium (tzn. z obecnym RNA HCV w 4 lub 12 tygodniu leczenia) otrzymywali dodatkowo leczenie peg-IFN α -2a/rybawiryne przez kolejne 36 tygodni, do 48 tygodnia leczenia

Populacja						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie HCV-1 z objawami przewlekłego zapalenia wątroby potwierdzonego biopsją na rok przed rozpoczęciem badania (pacjenci z wyrównaną marskością wątroby również byli włączani) wiek 18-70 brak zakażenia HBV (negatywny wynik badania serologicznego antygenów powierzchniowych tego wirusa) brak przeciwciał przeciwko antygenom wirusa HIV 1 i 2 całkowita liczba neutrofilów \geq 1500/mm³, płytek krwi \geq 90000/mm³ stężenie hemoglobiny \geq 12 g/dl w przypadku kobiet, oraz \geq 13 g/dl w przypadku mężczyzn 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> niewyrównana marskość wątroby inne schorzenia wątroby obecny rak wątrobowokomórkowy 					
Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana BMI (zakres) [kg/m]	Średnie stężenie ALT (SD) [IU/l]	Średnia log ₁₀ stężenia RNA HCV (SD) [IU/ml]
T12PR24/48	363	214 (59%)	49 (19-69)	25,7 (18-47)	84 (69)	6,3 (0,7)
T8Pbo4PR24/48	364	211 (58%)	49 (19-68)	26,2 (17-46)	80 (62)	6,3 (0,7)
Pbo12PR48	361	211 (58%)	49 (18-69)	26,4 (17-48)	88 (67)	6,3 (0,7)
Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami					
Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji	Chorzy otrzymujący leczenie	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa	Kończący pełny okres obserwacji	

ADVANCE (Jacobson 2011, NCT00627926)

T12PR24/48	365 (100%)	363 (99,7%)	363 (99,7%)	363 (99,7%)	268 (73,4%)
T8Pbo4PR24/48	365 (100%)	364 (99,7%)	364 (99,7%)	364 (99,7%)	260 (71,2%)
Pbo12PR48	365 (100%)	361 (98,9%)	361 (98,9%)	361 (98,9%)	202 (55,3%)
łącznie	1095 (100%)	1088 (99,4%)	1088 (99,4%)	1088 (99,4%)	730 (66,7%)

Wyniki
Skuteczność kliniczna

- odnotowano istotnie wyższy odsetek chorych uzyskujących SVR w obu grupach otrzymujących telaprewir, w porównaniu do grupy bez tego leku: 75% w grupie T12PR24/48 oraz 69% w grupie T8Pbo4PR24/48 w porównaniu do 44% w grupie Pbo12PR48 ($p < 0,001$ dla obu grup z telaprewirem vs PR)
- brak obecności RNA HCV po 72 tygodniach od rozpoczęcia leczenia stwierdzono u 73% chorych w grupie T12PR24/48, 67% w grupie T8Pbo4PR24/48 oraz 44% w grupie Pbo12PR48 ($p < 0,001$ dla porównania obu grup telaprewiru z grupą Pbo12PR48); po 4 tygodniach odsetki te wyniosły odpowiednio dla wspomnianych grup 68%, 66% oraz 9% (szybka odpowiedź wirusologiczna), natomiast odsetki chorych bez wykrytej obecności RNA HCV zarówno po 4, jak i 12 tygodniach leczenia wyniosły 58%, 57% oraz 8% odpowiednio dla tych grup (poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna)
- wśród pacjentów uzyskujących poszerzoną szybką odpowiedź wirusologiczną, otrzymujących leczenie przez całe 24 tygodnie, 89% chorych w grupie T12PR24/48 oraz 83% w grupie T8Pbo4PR24/48 uzyskało SVR
- analiza w podgrupach (wydzielonych na podstawie niektórych charakterystyk wyjściowych) również wykazała wyższy odsetek chorych z SVR w grupie otrzymującej telaprewir, i w porównaniu do grupy Pbo12PR48 różnice te w większości przypadków były istotne – wyjątek stanowiły podgrupy z wyjściowym stężeniem RNA HCV < 800000 IU/ml oraz marskością wątroby, gdzie nie odnotowano różnic wobec grupy Pbo12PR48 zarówno w grupie T12PR24/48 oraz T8Pbo4PR24/48, ponadto nieistotne wyniki obserwowano dla porównania T8Pbo4PR24/48 z Pbo12PR48 w podgrupach chorych z cukrzycą oraz innym regionie geograficznym niż Europa bądź Ameryka Północna
- nawrót zaobserwowano u 9% chorych w grupie T12PR24/48, 9% w grupie T8Pbo4PR24/48 oraz u 28% chorych w grupie Pbo12PR48, spośród tych u których stwierdzono brak obecności RNA HCV po ostatniej dawce leku; wśród chorych przydzielonych do 24 tygodni terapii i spełniających kryteria SVR, nawrót (późny nawrót po wcześniejszej terapii T8Pbo4PR24/48) zaobserwowano u 1 chorego ($< 1\%$), u 3 pozostałych odnotowano wykrywalne stężenie HCR RNA poniżej 25 IU/ml, jednak u 2 z nich stężenie stało się ponownie niewykrywalne, a u 1 nie potwierdzono zaobserwowanego stężenia RNA HCV
- niepowodzenie leczenia (*virological failure*) obserwowano rzadziej wśród chorych otrzymujących telaprewir – 8% oraz 13% dla grup T12PR24/48 oraz T8Pbo4PR24/48, w porównaniu do grupy Pbo12PR48 (32%); odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia był podobny pomiędzy obydwoma grupami telaprewiru do 12 tygodnia leczenia (3%), po 12 tygodniu brak odpowiedzi częściej obserwowano w grupie T8Pbo4PR24/48 (10%) niż T12PR24/48 (5%), brak odpowiedzi występował częściej u chorych z genotypem HCV-1a

Bezpieczeństwo

- częstość występowania nudności, biegunki, świądu, wysypki oraz niedokrwistości była wyższa o przynajmniej 10 punktów procentowych w jednej lub drugiej grupie telaprewiru, w porównaniu do grupy Pbo12PR48
- ogółem, 10% chorych z grupy T12PR24/48, 10% z grupy T8Pbo4PR24/48 oraz 7% z grupy Pbo12PR48

ADVANCE (Jacobson 2011, NCT00627926)

- zakończyło leczenie z powodu działań niepożądanych, natomiast odpowiednio 7%, 8% oraz 4% chorych z tych grup zakończyło leczenie podczas fazy gdzie otrzymywali telaprewir (bądź placebo)
- przerwanie podawania samego telaprewiru (bądź placebo) z powodu działań niepożądanych odnotowano u 11% chorych z grupy T12PR24/48 oraz u 7% z grupy T8Pbo4PR24/48, w porównaniu do 1% w grupie Pbo12PR48
 - transfuzję krwi wykonano u 17 chorych z grupy T12PR24/48, 17 T8Pbo4PR24/48, oraz u 6 chorych z grupy Pbo12PR48, również obniżenie stężenia hemoglobiny było bardziej wyraźne w grupach otrzymujących telaprewir niż w grupie Pbo12PR48 i ulegało poprawie po przerwaniu leczenia telaprewirem; największe różnice średniego stężenia hemoglobiny pomiędzy grupami telaprewiru a Pbo12PR48 obserwowano w 8 tygodniu leczenia (stężenie mniejsze niż w grupie Pbo12PR48 o 1,04 g/dl w grupie T12PR24/48 oraz o 1,11 g/dl w grupie T8Pbo4PR24/48)
 - zaobserwowano cztery zgony, trzy po zakończeniu leczenia (wycofanie wszystkich leków), natomiast jeden (grupa Pbo12PR48) w trakcie fazy leczenia; dwóch chorych popełniło samobójstwo (z grupy T12PR24/48 oraz Pbo12PR48), jeden chory zmarł z powodu choroby wątroby i infekcji HCV (grupa T12PR24/48), kolejny chory zmarł z nieznanych przyczyn (grupa T8Pbo4PR24/48)

Uwagi

- w tekście publikacji nie przedstawiono sposobu przeprowadzania procesu randomizacji oraz zaślepienia, podano jedynie, że wyróżniono stratyfikację ze względu na podtyp (1a, 1b, nieznan) i początkowe stężenie RNA HCV (≥ 800000 vs < 800000 IU/ml); w protokole badania dostępnym na stronie wydawcy (zostało to zaznaczone w badaniu) podano, że randomizację wykonano z wykorzystaniem interaktywnego systemu internetowego (IWRS, z ang. *interactive web-based response system*), a zaślepienie utrzymywano poprzez placebo dopasowane do telaprewiru
- w badaniu zastosowano reguły przerywania leczenia (z ang. *stopping rules*) mające na celu przerwanie terapii u chorych nie odpowiadających wystarczająco na leczenie: chorzy otrzymujący telaprewir ze stężeniem RNA HCV > 1000 IU/ml w 4 tygodniu leczenia przerywali terapię telaprewirem, jednak kontynuowali peg-IFN/rybawiryne, natomiast wszyscy chorzy ze zmniejszeniem stężenia RNA HCV od wartości wyjściowej w 12 tygodniu leczenia wynoszącym mniej niż $2 \log_{10}$ przerywali terapię, leczenie przerywano również w przypadku stwierdzenia obecności RNA HCV w okresie 24-40 tygodnia leczenia, leczenie było również przerywane lub zmniejszano dawki rybawiryny w przypadku wystąpienia ciężkiej wysypki, niedokrwistości; dawka telaprewiru nie mogła być zmniejszona
- nawrót infekcji zdefiniowano jako brak obecności RNA wirusa podczas leczenia przy jednoczesnym pojawieniu się go w okresie do 24 tygodni po zakończeniu terapii
- niepowodzenie leczenia zdefiniowano jako spełnienie kryteriów odnośnie reguł przerywania leczenia, a także w przypadku uzyskania stężenia HCV-RNA > 1000 IU/ml w 12 tygodniu nawet jeśli zmniejszenie RNA HCV było większe niż $2 \log_{10}$ od wartości wyjściowej, lub stwierdzenia obecności RNA wirusa na końcu okresu leczenia (tydzień 24 lub 48)
- w badaniu wzięło udział 6 ośrodków z Polski (Białystok, Czeladź, Kielce, Kraków, Łódź i Wrocław)

Tabela 297. Charakterystyka (critical appraisal) badania C208.

C208 (Marcelin 2011, NCT00528528)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą, fazy II		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad/NOS	3 (R 2; B 0; W 1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	30	Sponsor	Janssen Pharmaceuticals Inc. Vertex Pharmaceuticals Inc.
Okres obserwacji	24 lub 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji		
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie oszacowania SVR		
Analiza statystyczna	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>) – badanie miało na celu oszacowanie różnic pomiędzy schematami leczenia uwzględniającymi podawanie telaprewiru co 8 h lub co 12 h oraz zawierającymi dwa różne rodzaje interferonów (peg-IFN -2a i peg-IFN α -2b); przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$		
Punkty końcowe	Główne: <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych uzyskujących SVR Dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (brak wykrytego RNA HCV lub RNA HCV < 25 IU/ml) nawrót lub przełom choroby ocena bezpieczeństwa 		
Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> grupa <u>T_{8h}-12P_{2a}-R24/48</u>: telaprewir 750 mg co 8 godzin + peg-IFN α-2a/rybawiryna grupa <u>T_{8h}-12P_{2b}-R24/48</u>: telaprewir 750 mg co 8 godzin + peg-IFN α-2b/rybawiryna grupa <u>T_{12h}-12P_{2a}-R24/48</u>: telaprewir 1125 mg co 12 godzin + peg-IFN α-2a/rybawiryna grupa <u>T_{12h}-12P_{2b}-R24/48</u>: telaprewir 1125 mg co 12 godzin + peg-IFN α-2b/rybawiryna <p>peg-IFN α-2a podawano w dawce 180 μg/tydzień wraz z rybawiryną w dawce 1000-1200 mg/dzień, natomiast peg-IFN α-2b podawano w dawce 1,5 μg/kg/tydzień wraz z rybawiryną w dawce 800-1200 mg/dzień</p>			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV (genotyp 1) wcześniej nieleczeni wiek 18-65 lat stężenie RNA HCV w surowicy > 10000 IU/ml liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$ oraz liczba płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$ udokumentowany stan włóknienia wątroby (brak lub minimalne włóknienie, 		

C208 (Marcelin 2011, NCT00528528)
Kryteria wykluczenia

- wrotne włóknienie [z ang. *portal fibrosis*], włóknienie przęsłowe [z ang. *bridging fibrosis*] lub marskość wątroby) w ciągu 18 miesięcy przed badaniem, za pomocą biopsji wątroby lub elastografii krótkotrwałej
- medyczne przeciwwskazania do terapii peg-IFN lub rybawiryną
 - przyjmowanie narkotyków
 - potwierdzona marskość wątroby
 - podejrzenie innego istotnego schorzenia wątroby (włącznie z WZW B i rakiem wątrobowokomórkowy)
 - zakażenie HIV
 - historia lub podejrzenie nadużywania alkoholu, w ocenie badaczy stanowiące zagrożenie bezpieczeństwa lub mogące utrudnić stosowanie się do procedur badania

Charakterystyka populacji

	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana masy ciała (zakres) [kg]	Chorzy ze stężeniem RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml (%)	Mediana \log_{10} stężenia RNA HCV (zakres) [IU/ml]
T _{8h} 12P _{2a} R24/48	40	20 (50,0%)	46,5 (23-63)	68,5 (46-110)	30 (75,0%)	6,4 (5-7)
T _{8h} 12P _{2b} R24/48	42	20 (47,6%)	45,5 (20-65)	69,5 (50-110)	34 (81,0%)	6,7 (5-7)
T _{12h} 12P _{2a} R24/48	40	21 (52,5%)	40,0 (22-61)	68,0 (47-109)	33 (82,5%)	6,5 (5-7)
T _{12h} 12P _{2b} R24/48	39	19 (48,7%)	49,0 (19-63)	71,0 (47-125)	34 (87,2%)	6,7 (4-8)

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:

	Chorzy poddani randomizacji	Chorzy otrzymujący leczenie	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa	Kończący pełny okres obserwacji
T _{8h} 12P _{2a} R24/48	b.d.	40	40	40	34
T _{8h} 12P _{2b} R24/48	b.d.	42	42	42	34
T _{12h} 12P _{2a} R24/48	b.d.	40	40	40	32
T _{12h} 12P _{2b} R24/48	b.d.	39	39	39	28
176 (skryning)	166 (100%)	161 (97%)	161 (97%)	161 (97%)	128 (77%)

C208 (Marcelin 2011, NCT00528528)

Wyniki

Skuteczność kliniczna

- odpowiedź na leczenie na końcu terapii odnotowano u 37 (92,5%) chorych z grupy T_{8h}12P_{2a}R24/48, u 37 (88,1%) w grupie T_{8h}12P_{2b}R24/48, u 37 (92,5%) w grupie T_{12h}12P_{2a}R24/48 oraz u 34 (87,2%) w grupie T_{12h}12P_{2b}R24/48, natomiast odsetek chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV w czwartym i kolejnych 20 tygodniach (24 tygodnie terapii) wyniósł ogółem 68%: 75,0% w grupie T_{8h}12P_{2a}R24/48, 66,7% w grupie T_{8h}12P_{2b}R24/48, 72,5% w grupie T_{12h}12P_{2a}R24/48 oraz 56,4% w grupie T_{12h}12P_{2b}R24/48
- ogółem SRV uzyskało 95,3% chorych którzy ukończyli leczenie (122/128, po 24 lub 48 tygodniach), wśród chorych przydzielonych do 24 tygodni leczenia odsetek ten wyniósł ogółem 96%, natomiast wśród chorych przydzielonych do 48 tygodni leczenia (n = 29) – 79%
- odsetek chorych uzyskujących SVR był podobny (p ≥ 0,787) pomiędzy analizowanymi grupami: 85,0% (34/40), 81,0% (34/42), 82,5% (33/40) oraz 82,1% (32/39) odpowiednio dla grup T_{8h}12P_{2a}R24/48, T_{8h}12P_{2b}R24/48, T_{12h}12P_{2a}R24/48 oraz T_{12h}12P_{2b}R24/48
- nawrót choroby zaobserwowano u 9 chorych: 3 w grupie T_{8h}12P_{2a}R24/48, 2 w grupie T_{8h}12P_{2b}R24/48, 3 w grupie T_{12h}12P_{2a}R24/48 oraz u 1 w grupie T_{12h}12P_{2b}R24/48
- przełom choroby zaobserwowano u 14 (8,7%) chorych: odpowiednio u 1, 6, 3, i 4 chorych z grup T_{8h}12P_{2a}R24/48, T_{8h}12P_{2b}R24/48, T_{12h}12P_{2a}R24/48 oraz T_{12h}12P_{2b}R24/48

Bezpieczeństwo

- nie odnotowano działań niepożądanych zagrażających życiu bądź zgonów w trakcie badania
- profil bezpieczeństwa był podobny pomiędzy analizowanymi grupami
- poważne działania niepożądane odnotowano u 20 (12,4%) chorych, z czego najczęstszymi były niedokrwistość u 3,1% (5/161) oraz wysypka u 2,5% (4/161)
- ciężką (stopień 3) wysypki zaobserwowano u 6 chorych (3,7%)
- przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych odnotowano ogółem u 8,1% (13/161), natomiast z powodu poważnych działań niepożądanych u 5,0% (8/161)
- obserwowane zmiany parametrów laboratoryjnych były zgodne ze zgłaszanymi wcześniej podczas terapii peg-IFN/rybawiryną

Uwagi

- randomizacja: przy pomocy generowanych blokowo list, ze stratyfikacją ze względu na podtyp HCV (1a lub 1b) oraz wyjściowe stężenie RNA HCV (< 8×10⁵ lub ≥ 8×10⁵ IU/ml)
- do analizy włączano populację ITT, zdefiniowaną jako pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leków
- czterech chorych (2,5%) z marskością wątroby zostało błędnie poddanych randomizacji, lecz zezwolono im na kontynuację leczenia
- chorzy kończący 12 tygodniowy okres trójlekowej terapii kontynuowali leczenie peg-IFN/rybawiryną przez kolejne 12 lub 36 tygodni, w zależności od odpowiedzi na leczenie (łącznie długość leczenia 24 lub 48 tygodni)
- chemiczne oraz hematologiczne oceny, podobnie jak ocenę bezpieczeństwa wykonywano przy każdej wizycie podczas badania oraz 4 tygodnie po ostatniej dawce leku (po tym okresie brano pod uwagę jedynie poważne działania niepożądane lub ciężkie działania niepożądane związane z telaprewirem, do 24 tygodni po ostatniej dawce leku)
- dozwolono modyfikację leczenia w zależności od uzyskiwanego stężenia RNA HCV (wycofanie telaprewiru i kontynuację lub wycofanie pozostałych leków)

Tabela 298. Charakterystyka (critical appraisal) badania Chayama 2011.

Chayama 2011	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej
Zaślepienie	brak
Skala Jadad/NOS	nie dotyczy
Liczba ośrodków	3 (Japonia)
Okres obserwacji	24 tygodnie leczenia + 24 tygodnie obserwacji po zakończeniu trójlekowej terapii
Oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono
Analiza statystyczna	przyjęto poziom istotności statystycznej < 0,05
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) – niewykrywalne stężenie RNA HCV po 24 tygodniach od zakończenia leczenia obniżenie stężenia hemoglobiny podczas terapii trójlekowej (ocena bezpieczeństwa)
Interwencja i komparatory	
T12PR24:	
<ul style="list-style-type: none"> telaprewir 750 mg co 8 godzin + peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg 1 \times w tygodniu + rybawiryna 600 lub 800 lub 1000 mg 1 \times dziennie przez 12 tygodni peg-IFN α-2b 1,5 μg/kg 1 \times w tygodniu + rybawiryna 600 lub 800 lub 1000 mg 1 \times dziennie przez kolejne 12 tygodni 	
Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> stwierdzana przez > 6 miesięcy obecność RNA HCV genotyp 1 stężenie RNA HCV \geq 5,0 log₁₀IU/ml wiek 20-65 lat masa ciała > 40, ale < 120 kg w momencie zgłoszenia udziału w badaniu
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> marskość wątroby stwierdzenie obecności antygenu HBs lub przeciwciał anti-HIV w surowicy obecny lub występujący wcześniej rak wątrobowokomórkowy możliwa współwystępująca inna choroba wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, hemochromatoza, choroba Wilsona, alkoholowa choroba

Chayama 2011

Charakterystyka populacji	wątroby					
	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana stężenia RNA HCV (zakres) [\log_{10} IU/ml]	Mediana stężenia hemoglobiny (zakres) [g/dl]	Wcześniejsze leczenie (%)
łącznie	94	52 (55,3%)	57 (23-65)	6,7 (5,1-7,7)	14,3 (12,3-16,6)	brak: 25 (27%) nawrót: 44 (47%) bez odpowiedzi: 25 (27%)

Liczba chorych:	podgrupa (wyróżniona na podstawie wcześniejszego leczenia)	Populacja włączona do badania	Ocena skuteczności klinicznej	Kończący pełny okres obserwacji
cała populacja	-	94 (100%)	94 (100%)	bd.
	brak wcześniejszego leczenia (z ang. <i>treatment naïve</i>):	25 (27%)	25 (27%)	bd.
	nawrót wiremii (z ang. <i>relapse</i>):	44 (47%)	44 (47%)	bd.
	chorzy bez odpowiedzi (z ang. <i>non-responders</i>):	25 (27%)	25 (27%)	bd.

Wyniki
Skuteczność kliniczna

- **SVR: 69/94 (73%):**
 - podgrupa chorych bez wcześniejszego leczenia (*treatment naïve*): 20/25 (80%), pozostałych 5 chorych odnotowało nawrót wiremii
 - podgrupa chorych po wcześniejszym leczeniu (*treatment experienced*): 49/69 (71%)
 - podgrupa chorych z nawrotem wiremii po wcześniejszym leczeniu: 41/44 (93%)
 - podgrupa chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: 8/25 (32%)
 - 2/25 (8%) chorych było bez odpowiedzi zarówno na wcześniejsze leczenie, jak również na terapię trójlekową

Chayama 2011

- przełom wirusologiczny: 4/94 (4%)
 - we wszystkich przypadkach przełom wirusologiczny wystąpił u wcześniej leczonych chorych
 - podgrupa chorych bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie: 3/25 (12%)

Bezpieczeństwo

- terapia trójlekowa spowodowała spadek stężenia hemoglobiny u wszystkich leczonych chorych
- nie zaobserwowano wpływu redukcji dawki rybawiryny na odsetek chorych uzyskujących SVR

Uwagi

- 93 pacjentów zakażonych było podtypem 1b HCV, 1 chory zakażony był innym typem HCV
- analizy SVR przeprowadzono w populacji ITT
- stężenie RNA HCV mierzono za pomocą testu COBAS TaqMan (Roche Diagnostics KK) o zakresie wykrywalności 1,2-7,8 IU/ml
- chorzy bez odpowiedzi na wcześniejszą terapię – wykrywalna wiremia w trakcie całego okresu leczenia
- nawrót wiremii (lub odpowiedź przejściowa, z ang. *transient response*) – niewykrywalne stężenie RNA HCV przed zakończeniem leczenia, ale wykrywalne w trakcie okresu obserwacji
- przełom wirusologiczny – niewykrywalne stężenie RNA HCV podczas okresu leczenia, ale wykrywalne ponownie przed jego zakończeniem
- całkowite lub tymczasowe zakończenie terapii trójlekowej – gdy stężenie Hb < 8,5 g/dl; jeżeli w trakcie 2 tygodni od wycofania leków odnotowano zwiększenie stężenia do $\geq 8,5$ g/dl wznawiano leczenie peg-IFN i RBV
- redukcja dawki RBV o 200 mg/dzień (lub o 400 mg u chorych otrzymujących lek w dawce 1000 mg/dzień) – gdy stężenie Hb < 12 g/dl i redukcja o dodatkowe 200 mg/dzień, gdy stężenie Hb < 10 g/dl
- redukcja dawki RBV o 200 mg/dzień następowała również u chorych z wyjściowym stężeniem Hb < 13 g/dl lub w przypadku zmniejszenia stężenia o 1 g/dl w trakcie jednego tygodnia do poziomu < 13 g/dl
- redukcja dawki peg-IFN o połowę – gdy liczba leukocytów < $1500/\text{mm}^3$, neutrofilów < $750/\text{mm}^3$ lub płytek krwi < $8 \times 10^4/\text{mm}^3$
- zakończenie podawania peg-IFN – gdy liczba leukocytów < $1000/\text{mm}^3$, neutrofilów < $500/\text{mm}^3$ lub płytek krwi < $5 \times 10^4/\text{mm}^3$
- redukcja dawki telaprewiru była zabroniona; lek całkowicie wycofywano i kontynuowano terapię standardową w przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych
- stosowanie erytropoetyny w celu kontroli stężenia Hb było zabronione

Tabela 299. Charakterystyka (critical appraisal) badania ILLUMINATE.

ILLUMINATE (Sherman 2011, NCT00758043)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą, fazy III		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad/NOS	3 (R 2; B 0; W 1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	74 (Belgia, Holandia, USA, w tym Puerto Rico)	Sponsor	Vertex Pharmaceuticals i Tibotec
Okres obserwacji	24 lub 48 tygodni leczenia + 24 lub 48 tygodni obserwacji		
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie wcześniejszych badań, dobrano taką liczbę pacjentów aby wykazać nie mniejszą skuteczność schematu leczenia T12PR24 wobec schematu T12PR48 (granica niemniejszej skuteczności: -10,5% dla dolnego 95% CI obliczonego dla różnicy w SVR pomiędzy tymi grupami)		
Analiza statystyczna	wykazanie nie mniejszej skuteczności (<i>noninferiority</i>) dwóch schematów leczenia zawierających telaprewir, T12PR24 wobec T12PR48; przyjęto poziom istotności $p < 0,05$		
Punkty końcowe	Główny: <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z SVR – niewykrywalne stężenie RNA HCV 24 lub 48 tygodni po zakończeniu leczenia Dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z RVR, eRVR odsetek chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV na końcu leczenia (ETR, z ang. <i>end of treatment response</i>) odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia odsetek chorych z nawrotem ocena bezpieczeństwa 		
Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> T12PR24: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 12 tygodni peg-IFN α-2a, rybawiryna T12PR48 (aktywna kontrola): 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 36 tygodnie peg-IFN α-2a, rybawiryna telaprewir podawany doustnie, dawka 750 mg co 8 godzin (po posiłku), peg-IFN α -2a podawany podskórnie w dawce 180 μ g/tydz., rybawiryna podawana w dziennej 1000 mg/dzień (m. c. < 75 kg) lub 1200 mg/dzień (m. c. \geq 75 kg)			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV-1, wcześniej nieleczeni (rozpoznanie na > 6 miesięcy przed wizytą skryningową) 		

ILLUMINATE (Sherman 2011, NCT00758043)
Kryteria wykluczenia

- wykrywalne stężenie RNA HCV
- wiek 18-70 lat
- ujemny wynik na obecność przeciwciał przeciwko antygenom wirusa HIV i antygenowi powierzchniowego HBV
- całkowita liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$, płytek krwi $\geq 9 \times 10^4/\text{mm}^3$
- stężenie Hb ≥ 12 g/dl (kobiety) i ≥ 13 g/dl (mężczyźni)
- biopsja wątroby wykonana do roku czasu przed wizytą skryningową lub przeprowadzenie tego zabiegu podczas wizyty (z wyjątkiem pacjentów z wykonaną biopsją na > 1 rok, potwierdzającą marskość wątroby)
- niewyrównana marskość wątroby
- istotna klinicznie choroba wątroby o innej przyczynie
- rak w aktywnym stadium (z wyjątkiem leczonego raka podstawnokomórkowego)

Charakterystyka populacji

	Liczba chorych	Liczba mężczyzn, n (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Średnia \log_{10} stężenia RNA HCV (SD) [IU/ml]	Liczba chorych ze stężeniem RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml, n (%)	Podtyp HCV-1, n (%)
grupa T12PR24	162	104 (64%)	51 (22-70)	6,3 (0,9)	124 (77%)	1a: 115 (71%) 1b: 46 (28%) Nz: 1 (1%)
grupa T12PR48	160	97 (61%)	50 (19-67)	6,4 (0,7)	126 (79%)	1a: 117 (73%) 1b: 43 (27%) Nz: 0 (0%)
łącznie	322	201 (62%)	bd. (19-70)	bd.	250 (78%)	1a: 232 (72%) 1b: 89 (28%) Nz: 1 (< 1%)

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Chorzy włączeni do badania	Chorzy poddani randomizacji	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa	Kończący pełny okres obserwacji
grupa T12PR24	-	162 (100%)	162 (100%)	162 (100%)	161 (99%)
grupa T12PR48	-	160 (100%)	160 (100%)	160 (100%)	119 (74%)
łącznie	544	322 (100%)	322 (100%)	322 (100%)	280 (87%)

ILLUMINATE (Sherman 2011, NCT00758043)

Wyniki

Skuteczność kliniczna

- **RVR:** ogółem u 389/540 (72%) chorych włączonych do badania i otrzymujących leczenie
 - u 100% i 99% pacjentów poddanych randomizacji do grupy T12PR24 lub T12PR48
- **eRVR:** ogółem u 352/540 (65%) chorych
 - u 100% i 99% pacjentów z eRVR odpowiednio w grupie T12PR24 i T12PR48
- **SVR:** ogółem u 388/540 (72%) pacjentów
 - u 92% i 88% chorych z eRVR odpowiednio w grupie T12PR24 i T12PR48
- **ETR:** ogółem u 469/540 (87%)
 - u 98% i 96% chorych przydzielonych losowo do grupy T12PR24 lub T12PR48
- **nawrót:** ogółem u 37/469 (8%) pacjentów
 - u 9/159 (6%) i 4/154 (3%) chorych z eRVR i losowo przydzielonych do grupy T12PR24 lub T12PR48
- **niepowodzenie leczenia** (w tym chorzy spełniający kryteria przerwania leczenia i z wykrywalnym stężeniem RNA HCV na końcu leczenia): ogólnie u 8% pacjentów
 - u 2% i 3% chorych z eRVR i przydzielonych odpowiednio do grupy T12PR24 lub T12PR48, $p = 0,22$

Bezpieczeństwo

- **SAE:** ogółem u 9% pacjentów (najczęstsze: niedokrwistość u 2% chorych)
 - u 2% i 10% chorych z eRVR i przydzielonych odpowiednio do grupy T12PR24 lub T12PR48, $p = 0,005$
- **najczęstsze AEs:** zmęczenie (68%), świąd (51%), nudności (47%), niedokrwistość (39%), ból głowy (38%), wysypka (37%), bezsenność (32%), biegunka (28%), choroby grypopodobne (26%)
- **zakończenie leczenia wszystkim lekami** (w trakcie pierwszych 12 tygodni): ogółem u 7% chorych, w tym u 1% z powodu objawów podobnych do wysypki i u 1% w wyniku niedokrwistości
- **zakończenie leczenia telaprewirem z powodu AE:** ogółem u 7% pacjentów, w tym u 2% i 1% odpowiednio z powodu objawów podobnych do wysypki lub niedokrwistości
- **zakończenie leczenia wszystkim lekami z powodu AEs:** u 18% pacjentów włączonych do badania i otrzymujących leczenie
 - u 1% i 12% chorych z eRVR odpowiednio do grupy T12PR24 i T12PR48, $p < 0,001$
- około 66% przypadków wysypki odnotowano w trakcie pierwszych 8. tygodni leczenia
- ciężka wysypka lub niedokrwistość: odpowiednio u 5% i 6% chorych
- obniżone stężenie Hb 4. stopnia (< 7 g/dl): u 14 chorych w trakcie okresu leczenia
- modyfikacja dawki RBV: u 46% pacjentów z powodu obniżonego stężenia Hb
- jeden chory z eRVR i losowo przydzielony do grupy T12PR24 zmarł z powodu urazu głowy w wyniku upadku po 277 dniach od otrzymania ostatniej dawki leków; zgon uznano za niezwiązany z leczeniem

Uwagi

- randomizacja: przeprowadzona blokowo, ze stratyfikacją ze względu na podtyp wirusa HCV (1a vs 1b vs nieznan) i rasę (czarna vs inna); przeprowadzana podczas wizyt w 20. tygodniu leczenia
- badanie miało charakter otwartej próby, podwójne zaślepienie zastosowane tylko do wyników oceny stężenia RNA HCV i utrzymywane do 24. tygodnia leczenia
- chorzy z eRVR: poddani randomizacji w stosunku 1:1 do jednej z 2 grup T12PR24 lub T12PR48, pozostali chorzy włączeni do grupy T12PR48 (grupa nie uwzględniona w analizach)
- do badania włączono 544 pacjentów; 4 nie otrzymało żadnej dawki leku, 100 zakończyło leczenie przed procesem randomizacji, 118 nie uzyskało eRVR i zostało włączonych do grupy T12PR48, a 322 uzyskało eRVR i poddano ich randomizacji do grup T12PR24 lub T12PR48
- główną analizę wykonano w obrębie populacji chorych, którzy uzyskali eRVR

ILLUMINATE (Sherman 2011, NCT00758043)

- ocena SVR: 24 tygodnie po zakończeniu leczenia u wszystkich pacjentów z wyjątkiem chorych włączonych do grupy T12PR24 (ocena 48 tygodni po zakończeniu leczenia)
- po zakończeniu leczenia wszyscy chorzy byli poddawani obserwacji
- ocena odpowiedzi na leczenie: u pacjentów, którzy ukończyli okres obserwacji
- szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR, z ang. *rapid virological response*): niewykrywalne stężenie RNA HCV w 4. tygodniu leczenia
- poszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna (eRVR, z ang. *extended rapid virological response*): niewykrywalne stężenie RNA HCV w 4. i 12. tygodniu leczenia
- niepowodzenie leczenia: stężenie RNA HCV > 1000 IU/ml w 4. tygodniu leczenia, redukcja stężenia w 12. tygodniu względem wartości początkowej < 2 log₁₀ IU lub wykrywalne RNA HCV w którymkolwiek pomiarze wykonanym między 24. a 36. tygodniem leczenia
- nawrót choroby: niewykrywalne stężenie RNA HCV na końcu leczenia a następnie wykrywalne w trakcie okresu obserwacji
- ocena stopnia ciężkości działań niepożądanych: na podstawie kryteriów DAIDS (z ang. *Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome*) lub według kryteriów określonych w protokole badania
- zakończenie leczenia telaprewirem w trakcie pierwszych 12 tygodni (kontynuowanie terapii pozostałymi lekami): w przypadku wystąpienia poważnych działań nieporządnych (m.in. wysypka, niedokrwistość) potencjalnie związanych z podawaniem tego leku
- kontrola wysypki: za pomocą leków antyhistaminowych lub GKS (lub obydwoma lekami równocześnie)
- zakończenie leczenia telaprewirem i kontynuacja pozostałych leków: w celu kontroli ciężkiej wysypki; gdy po 7 dniach od wycofania telaprewiru objawy nie ustąpiły: czasowe przerwanie lub zakończenie terapii RBV (równocześnie z lub bez interferonu)
- redukcja dawki RBV: w celu kontroli niedokrwistości
- stosowanie erytropoetyny lub innych środków stymulujących erythropoezę, jak również redukcja dawki telaprewiru były zabronione

Tabela 300. Charakterystyka (critical appraisal) badania Kumada 2011.

Kumada 2011			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą, fazy III		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad/NOS	3 (R 2; B 0; W 1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	41 (Japonia)	Sponsor	brak danych
Okres obserwacji	24 lub 48 tygodni leczenia + co najmniej 24 tygodnie obserwacji		
Oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono		
Analiza statystyczna	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>) leczenia schematami zawierającymi telaprewir nad terapią standardową rybawiryną i pegylowanym interferonem w częstotliwości występowania SVR; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$		
Punkty końcowe	<p>Główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z SVR – niewykrywalne stężenie RNA HCV 24 tygodnie po ostatniej planowanej dawce leku <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych RVR odsetek chorych z nawrotem lub przełomem odsetek chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie ocena obecność RNA HCV w różnych punktach czasowych badania ocena bezpieczeństwa 		
Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> <u>grupa T12P2bR24</u>: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2b, rybawiryna + 4 tygodnie placebo, peg-IFN α-2b, rybawiryna + 12 tygodni peg-IFN α-2b, rybawiryna <u>grupa P2bR48 (kontrola)</u>: 48 tygodni peg-IFN α-2a, rybawiryna <p>telaprewir podawany doustnie, dawka 750 mg co 8 godzin, po posiłku (MP-424; Mitsubishi Tanabe Pharma, Osaka, Japan), peg-IFN α-2b podawany podskórnie w dawce 1,5 μg/kg m.c. 1 \times tydzień (PegIntron®, MSD, Tokyo, Japan), rybawiryna podawana w całkowitej dziennej dawce 600-1000 (w zależności od masy ciała; 2 dawki po 200-600 mg po śniadaniu i obiedzie)</p>			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV-1, wcześniej nieleczeni narodowość japońska wiek 20-65 lat w momencie włączenia do badania 		

Kumada 2011
Kryteria wykluczenia

- stężenie RNA HCV $\geq 5,0 \log_{10}$ IU/ml
- masa ciała > 40 kg i ≤ 120 kg
- brak ciąży i gotowość stosowania środków antykoncepcyjnych do 24 tygodni po zakończeniu leczenia
- zgoda na hospitalizację przez 15 dni przed rozpoczęciem leczenia
- niewyrównana marskość wątroby
- zakażenie HBV
- rak wątrobowokomórkowy lub inny nowotwór (obecny lub w wywiadzie)
- autoimmunizacyjne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, hemochromatoza lub przewlekła choroba wątroby inna niż HCV
- depresja, schizofrenia, próby samobójcze (lub ich obecność w wywiadzie)
- przewlekła niewydolność nerek lub klirens kreatyniny < 50 ml/min. na początku badania
- stężenie hemoglobiny < 12 g/dl
- liczba neutrofilów $< 1500/\text{mm}^3$ lub płytek krwi $< 10 \times 10^4/\text{mm}^3$ na początku badania
- ciąża lub jej planowanie w trakcie badania

Charakterystyka populacji

	Liczba chorych (ITT)	Liczba mężczyzn, n (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana BMI (zakres) [kg/m ²]	Mediana \log_{10} stężenia RNA HCV (SD) [IU/ml]	Podtyp HCV-1, n (%)	
grupa T12P2bR24	126	66 (52,4%)	53,0 (20-65)	22,6 (16,2-31,1)	6,7 (5,1-7,5)	1a:	2 (1,6%)
						1b:	124 (98,4%)
grupa P2bR48	63	33 (52,4%)	55,0 (20-65)	23,3 (17,9-30,8)	6,9 (5,1-7,4)	1a:	0 (0,0%)
						1b:	63 (100%)
łącznie	189	99 (52,4%)	bd. (20-65)	bd. (16,2-31,1)	bd. (5,1-7,5)	1a:	2 (1,1%)
						1b:	89 (98,9%)

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji	Chorzy otrzymujący leczenie	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa	Kończący pełny okres obserwacji
grupa T12P2bR24	126 (100%)	126 (100%)	126 (100%)	126 (100%)	114 (90,0%)
grupa P2bR48	63 (100%)	63 (100%)	63 (100%)	63 (100%)	54 (85,7%)
łącznie	189 (100%)	189 (100%)	189 (100%)	189 (100%)	168 (88,9%)

Kumada 2011

Wyniki

Skuteczność kliniczna

- **SVR:** istotnie częściej w grupie T12P2bR24 niż w grupie kontrolnej (P2bR48), odpowiednio u 73% vs 49,2% pacjentów, $p = 0,002$
- **RVR:** znamienne większy odsetek chorych z RVR w grupie T12P2bR24 w porównaniu z grupą kontrolną, odpowiednio 84% vs 4,8%, $p < 0,0001$
- niewykrywalne stężenie RNA HCV w momencie rozpoczęcia okresu obserwacji u 98,4% oraz u 79,4% pacjentów odpowiednio z grup T12P2bR48 i P2bR48, $p < 0,001$
- **nawrót choroby:** u 16,7% i 22,2% chorych odpowiednio w grupie z telaprewirem (T12P2bR48) lub kontrolnej (P2bR48), $p = 0,4272$
- **przełom:** u 3,2% i 1,6% pacjentów odpowiednio w grupie T12P2bR24 i P2bR48
- **brak odpowiedzi:** u 0,8% w grupie T12P2bR48 w porównaniu do 20,6% w grupie kontrolnej; obserwowane różnice istotne statystycznie, $p < 0,0001$
- częstość występowania niewykrywalnego stężenia RNA HCV wzrastała gwałtownie w miarę wydłużania okresu leczenia w grupie T12P2bR48, natomiast w przypadku grupy kontrolnej (P2bR48) wzrost był mniejszy, stopniowy i zauważalny w trakcie pierwszych 24 tygodni terapii

Bezpieczeństwo

- AEs wystąpiły u wszystkich chorych w obu grupach, większość z nich miała łagodne nasilenie
- częstość występowania niedokrwistości, trombocytopenii, złego samopoczucia, podwyższonego stężenia kwasu moczowego i hialuronowego była większa o > 10 punktów procentowych w grupie T12P2bR24 w porównaniu z grupą kontrolną; w większości o nasileniu łagodnym
- SAEs i ciężkie AEs wystąpiły u niewielkiego odsetka chorych, u 9,5% i 11,9% odpowiednio w grupie T12P2bR24 i PR48
- zakończenie leczenia wszystkimi lekami z powodu AEs: porównywalnie często w obu grupach (T12P2bR24, PR48), odpowiednio u 16,7% i 22,2%, zakończenie leczenia telaprewirem: u 19% chorych
- niedokrwistość wystąpiła u 91,3% i 73% pacjentów odpowiednio w grupach T12P2bR24 i P2bR48
- odsetek chorych z niedokrwistością 2. i 3. stopnia w grupie T12P2bR24 wynosił 38,1% i był istotnie większy niż w grupie kontrolnej 17,5%, $p = 0,0045$
- niedokrwistość 3. stopnia wystąpiła tylko w grupie z telaprewirem (u 11,1% chorych)
- po 12 tygodniach obserwacji stężenie hemoglobiny uległo normalizacji do wartości obserwowanych w obu grupach przed rozpoczęciem leczenia
- redukcja liczby płytek krwi była większa w grupie T12P2bR24 niż w grupie kontrolnej (powrót do wyjściowych wartości obserwowany po zakończeniu terapii)
- redukcja liczby neutrofilów mniejsza w grupie T12P2bR24 niż w grupie kontrolnej (powrót do wyjściowych wartości obserwowany w trakcie 12 tygodni po zakończeniu leczenia)
- zaburzenia skórne wystąpiły u 89,7% i 84,1% odpowiednio w grupie T12P2bR24 i PR48; do najczęstszych działań tego typu zaliczono: wysypkę, wysypkę polekową i rumień; większość zaburzeń sklasyfikowano jako łagodne (1. stopnia)
- zakończenie stosowania ≥ 1 leku z powodu zaburzeń skórnych u 9,5% i 3,2% chorych leczonych odpowiednio w grupie T12P2bR24 lub P2bR48
- poważne zaburzenia skórne odnotowano u 3 chorych w grupie T12P2bR24 (zespół Stevens-Johnson; wysypka wywołana lekami z eozynofilią i objawami ustrojowymi, DRESS, z ang. *drug-induced hypersensitivity syndrome*; rumień wielopostaciowy)

Kumada 2011

Uwagi

- randomizacja: w stosunku 2:1 odpowiednio grupy T12P2bR24 lub P2bR48, ze stratyfikacją ze względu na płeć, wiek
- szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR, z ang. *rapid virological response*): niewykrywalne stężenie RNA HCV w 4. tygodniu leczenia
- nawrót choroby: stężenie RNA HCV niewykrywalne w trakcie leczenia, ale wykrywalne podczas okresu obserwacji
- przełom: stężenie RNA HCV ponownie wykrywalne w trakcie okresu leczenia
- brak odpowiedzi na leczenie: stężenie RNA HCV wykrywalne w różnych punktach czasowych okresu leczenia
- stężenie hemoglobiny < 12g/dl: redukcja dawki RBV o 200 lub o 400 mg u chorych otrzymujących wyjściowo 600 lub 800 mg lub 1000 mg leku na dzień; redukcja o kolejne 200 mg u wszystkich chorych w przypadku stężenia Hb < 10 g/dl
- redukcja RBV o 200 mg lub o 400 mg (u chorych otrzymujących odpowiednio dawkę 600-80 lub 1000 mg): w przypadku redukcji stężenia Hb < 12 g/dl, u pacjentów z wyjściowym stężeniem Hb < 13 g/dl lub w przypadku tygodniowej redukcji o 1 g/dl i stężeniu tego parametru < 13 g/dl
- w grupie kontrolnej (PR48) dawkę RBV zredukowano zgodnie ze standardem najlepszej dostępnej opieki (SOC, z ang. *standard-of-care*)
- redukcja dawki peg-IFN o połowę: liczba leukocytów < 1500/mm³, neutrofilów < 750/mm³ lub płytek krwi < 8 × 10⁴/mm³; całkowite wycofanie leku w przypadku redukcji tych parametrów wynoszących odpowiednio < 1000/mm³, < 500/mm³ lub < 5 × 10⁴/mm³
- stężenie Hb < 8,5 g/dl: zakończenie stosowania wszystkich 3 leków; w przypadku powrotu stężenia Hb do ≥ 8,5 g/dl (w ciągu 2 tygodni od wycofania leków) dozwolone było ponowne rozpoczęcie leczenia peg-IFN α-2b i RBV
- redukcja dawki telaprewiru była zabroniona
- wszystkich chorych, którzy ukończyli lub przerwali leczenie kwalifikowano do 24-tygodniowego okresu obserwacji
- w przypadku stwierdzenia zaburzeń skórnych 2. do 4. stopnia nasilenia możliwe było całkowite wycofanie telaprewiru a terapia pozostałymi lekami kontynuowana, ale z redukcją dawek (lub również przerwana w zależności od decyzji badacza)
- większość zaburzeń skórnych kontrolowano za pomocą leków przeciwhistaminowych i/lub maści steroi-
dowych

Tabela 301. Charakterystyka (critical appraisal) badania Lawitz 2008.

Lawitz 2008	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie otwarte, typu <i>pretest/posttest</i> , bez grupy kontrolnej
Zaślepienie	brak
Skala Jadad/NOS	nie dotyczy
Liczba ośrodków	2
Okres obserwacji	28 dni leczenia + 12 tygodni obserwacji
Oszacowanie wielkości próby	nie przeprowadzono
Analiza statystyczna	nie wykonywano obliczeń istotności statystycznej, przedstawiono jedynie statystyki opisowe
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena bezpieczeństwa <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z SVR ocena stężenia RNA HCV w różnych punktach czasowych badania ocena stężenia ALT i AST analiza sekwencji HCV NS3/4A farmakokinetyka
Interwencja i komparatory	
<ul style="list-style-type: none"> T4PR4/44: 4 tygodnie telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 44 tygodnie peg-IFN α-2a, rybawiryna (opcjonalna faza dodatkowa) <p>telaprewir podawany w dawce inicjującej 1250 mg, następnie 750 mg co 8 godz., <u>peg-IFN α-2a</u> podawany podskórnie w dawce 180 μg/tydz., <u>rybawiryna</u> podawana w dawce 1000 lub 1200 mg/dzień (w zależności od m.c.)</p>	
Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> przewlekłe zakażenie HCV-1 wykrywalne stężenie RNA HCV wiek 18-65 lat dobry stan zdrowia (ocena na podstawie wywiadu oraz podczas badania fizykalnego) zgoda na stosowanie dwóch metod antykoncepcji

Lawitz 2008
Kryteria wykluczenia

- chorzy wcześniej leczeni z powodu HCV
- przeciwwskazania do stosowania peg-IFN α -2a lub rybawiryny
- niewyrównana choroba wątroby lub jakakolwiek istotna choroba wątroby o innej przyczynie
- marskość wątroby potwierdzona histologicznie
- nadużywanie alkoholu w trakcie ostatnich 12 miesięcy
- zakażenie HIV lub HBV
- stwierdzenie obecności narkotyków w moczu

Charakterystyka populacji

Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn, n (%)	Średni wiek [lata]	Średnie BMI (kg/m ²)	Średnia log ₁₀ stężenia RNA HCV [IU/ml]	Podtyp wirusa HCV-1, n (%)	
T4PR4/44	12	6 (50%)	41,8	29,5	6,45	1a: 8 (67%) 1b: 4 (33%)

Wyjściowe różnice między grupami

nie dotyczy

Liczba chorych:

Populacja włączona do badania	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa	Kończący pełny okres obserwacji
T4PR4/44	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)

Wyniki
Skuteczność kliniczna

- trójlekowa terapia – telaprewir, peg-IFN α -2a, RBV przez pierwsze 4 tygodnie:
 - u wszystkich chorych na końcu leczenia odnotowano redukcję stężenia RNA HCV o $\geq 4 \log_{10}$
 - redukcja stężenia RNA HCV o $> 5 \log_{10}$ na końcu leczenia: u 10 (83%) pacjentów
 - niewykrywalne stężenie RNA HCV (< 10 IU/ml) w trakcie 8 dni leczenia: u 2 (17%) chorych
 - wszyscy chorzy uzyskali RVR
 - u żadnego pacjenta nie wystąpił przełom
- dwulekowa terapia uzupełniająca – peg-IFN α -2a, RBV przez kolejne 44 tygodnie
 - **SVR:** u 8/12 (67%) chorych
 - **nawrót:** u 2/12 (17%) pacjentów
 - **przełom:** u 2/12 (17%) chorych (w obu przypadkach przedwcześnie zakończono leczenie)

Bezpieczeństwo

- trójlekowa terapia – telaprewir, peg-IFN α -2a, RBV przez pierwsze 4 tygodnie:
- nie odnotowano poważnych działań niepożądanych
- żaden chory nie zakończył przedwcześnie leczenia
- u wszystkich chorych odnotowano ≥ 1 działanie niepożądane
- **najczęściej obserwowane AE:** choroby grypopodobne (58%), zmęczenie (50%), ból głowy (42%), nudności (42%), niedokrwistość (33%), depresja (25%), świąd (25%)
- **ciężkie AE:** ból głowy u 1 (8%) chorego
- **umiarkowane AE:** u 6 (50%) chorych: choroby grypopodobne, zmęczenie, swędząca wysypka, zaparcia,

Lawitz 2008

ból brzucha, choroba refluksowa przełyku, nudności, wymioty, ból głowy, ostre zapalenie ucha środkowego, alergia występująca sezonowo

- **łagodne AE:** u 5 (42%) pacjentów
- rumieniowata wysypka: u 2 (17%) chorych
- umiarkowana swędząca wysypka: u 2 (17%) chorych
- łagodny świąd: u 2 (17%) pacjentów
- redukcja parametrów hematologicznych w trakcie okresu leczenia – mediana (zakres):
 - stężenie Hb: - 2,8 g/dl (-6,2 do -0,8)
 - liczba białych krwinek: - $3,75 \times 10^9/l$ (-6,45 do -1,26)
 - liczba płytek krwi: - $86 \times 10^9/l$ (-125 do 21)
 - całkowita liczba neutrofilów: - $2,39 \times 10^9/l$ (-3,94 do -0,17)
- istotne kliniczne zaburzenia parametrów hematologicznych: niedokrwistość i łagodna neutropenia odpowiednio u 4 (33%) i 1 (8%) pacjenta
- redukcja dawki RBV: u z 1000 do 600 mg/dzień u 1 chorego z powodu istotnej klinicznie niedokrwistości
- mediana (zakres) redukcji aktywności ALT, AST w 28. dniu względem wartości początkowej: odpowiednio -18 IU/ml i -17 IU/ml
- prawidłowa aktywność ALT i AST: odpowiednio u 5 (42%) i 4 (33%) chorych na początku i końcu leczenia
- na początku leczenia u 7 (58%) chorych aktywność transaminaz była > GGN, ale po 28 dniach leczenia uległa normalizacji
- wysoka aktywność AST nie uległa normalizacji w 28. dniu leczenia u 1 (8%) chorego
- **zakończenie leczenia z powodu AE:** u 1 (8%) chorego z powodu zmęczenia w dodatkowej fazie badania

Uwagi

- głównym celem badania była ocena bezpieczeństwa 4-tygodniowego leczenia telaprewirem w skojarzeniu z peg-IFN α -2a i RBV
- po zakończeniu trójlekowej terapii chorym proponowano kontynuację leczenia peg-IFN α -2a i rybawiryną przez kolejne 44 tygodnie (w celu ukończenia pełnego okresu standardowej, 48-tygodniowej terapii HCV)
- wszyscy pacjenci włączeni do badania (N = 12) ukończyli 4-tygodniowe leczenie i zostali zakwalifikowani do dodatkowego okresu leczenia
- podwójne zaślepienie: wynik pomiaru stężenia RNA HCV w trakcie 4 tygodni trójlekowej terapii
- dwóch chorych utracono z obserwacji w dodatkowej fazie badania
- ocena bezpieczeństwa: w trakcie pierwszych 4 tygodni leczenia z udziałem telaprewiru oraz w 2. i 12. tygodniu obserwacji (podczas dodatkowego okresu terapii peg-IFN α -2a i RBV)
- szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR, z ang. *rapid virological response*): niewykrywalne stężenie RNA HCV w 4. tygodniu leczenia
- w badaniu nie przedstawiono definicji trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR, z ang. *sustained virological response*) i przełomu choroby (z ang. *breakthrough*)

Tabela 302. Charakterystyka (critical appraisal) badania PROVE1.

PROVE1 (McHutchison 2009, NCT00336479)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie kliniczne z randomizacją, kontrolą placebo, w układzie równoległym, fazy II
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R 2; B 2; W 1)
Liczba ośrodków	37 (USA)
Okres obserwacji	12, 24 lub 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie oszacowania częstości odpowiedzi
Analiza statystyczna	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>) leczenia schematami zawierającymi telaprewir nad terapią standardową rybawiryną i pegylowanym interferonem w częstości występowania SVR; przyjęto poziom istotności < 0,05
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z SVR – niewykrywalne stężenie RNA HCV 24 tygodnie po zakończeniu terapii <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z szybką wirusologiczną odpowiedzią – niewykrywalne RNA HCV w 4 tygodniu leczenia odsetek chorych z przełomem – zwiększenie stężenia RNA HCV o 1 log₁₀ jednostek lub jeśli RNA HCV było niewykrywalne wzrost stężenia > 100 IU/ml w trakcie pierwszych 12 tygodni leczenia odsetek chorych z nawrotem wiremii – niewykrywalne RNA HCV w momencie zakończenia terapii, wykrywalne w okresie obserwacji ocena bezpieczeństwa
Interwencja i komparatory	
<ul style="list-style-type: none"> T12PR24: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 12 tygodni peg-IFN α-2a, rybawiryna T12PR48: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 36 tygodni peg-IFN α-2a, rybawiryna T12PR12: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna Pbo12PR48 (kontrola): 12 tygodni placebo, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 36 tygodni peg-IFN α-2a, rybawiryna <p>telaprewir podawany doustnie, dawka inicjująca 1250 mg, a następnie 750 mg co 8 godzin, peg-IFN α-2a podawany podskórnym w dawce 180 µg/tydzień, rybawiryna w dawce 1000 mg/dzień (masa ciała < 75kg) lub 1200 mg/dzień (masa ciała ≥ 75kg)</p>	

PROVE1 (McHutchison 2009, NCT00336479)
Populacja
Kryteria włączenia

- chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV (genotyp 1), wcześniej nieleczeni
- wiek 18-65 lat
- negatywny wynik testu na obecność antygenu powierzchniowego wirusa HBV oraz HIV (typu 1 i 2)
- liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$ oraz liczba płytek krwi $\geq 9 \times 10^4/\text{mm}^3$
- prawidłowe stężenie hemoglobiny
- biopsja wątroby w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania

Kryteria wykluczenia

- niewyrównana choroba wątroby
- inna klinicznie istotna choroba wątroby
- rak wątrobowokomórkowy
- histologicznie potwierdzona marskość wątroby (biopsja wykonana w trakcie 2 lat przed rozpoczęciem badania)

Charakterystyka populacji

	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Średnia \log_{10} stężenia RNA HCV (SD) [IU/ml]	Chorzy ze stężeniem RNA HCV $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml (%)	Średnie stężenie ALT (SD) [IU/ml]
grupa T12PR24	79	54 (68%)	49 (21-61)	6,54 (0,72)	66 (84%)	73 (54)
grupa T12PR48	79	48 (61%)	50 (26-61)	6,47 (0,60)	68 (86%)	72 (49)
grupa T12PR12	17	12 (71%)	49 (34-63)	6,57 (0,43)	15 (88%)	80 (75)
grupa Pbo12PR48	75	43 (57%)	49 (24-59)	6,68 (0,49)	69 (92%)	68 (38)

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:

	Chorzy poddani randomizacji	Populacja włączona do badania	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa	Kończący pełny okres obserwacji
grupa T12PR24	b.d.	79	79	79	42
grupa T12PR48	b.d.	79	79	79	54
grupa T12PR12	b.d.	17	17	17	9
grupa Pbo12PR48	b.d.	75	75	75	38
łącznie	263 (100%)	250 (95,5%)	250 (95,5%)	250 (95,5%)	143 (54,4%)

PROVE1 (McHutchison 2009, NCT00336479)**Wyniki****Skuteczność kliniczna**

- SVR odnotowano u 48 (61%) chorych w grupie T12PR24 ($p = 0,02$ vs Pbo12PR48 i $p = 0,51$ vs T12PR48), u 53 (67%) pacjentów z grupy T12PR48 ($p = 0,002$ vs Pbo12PR48); w grupach T12PR12 i Pbo12PR48 SVR wystąpiła odpowiednio u 6 (35%) i 31 (41%) chorych
- szybka odpowiedź wirusologiczna występowała istotnie częściej ($p < 0,001$) w grupach z telaprewirem niż w grupie kontrolnej
- nawrót choroby odnotowano u 1/41 (2%) chorego w grupie T12PR24, u 3/9 (33%) chorych w grupie T12PR12, u 8/35 (23%) pacjentów w grupie Pbo12PR48, u 3/51 (6%) w grupie T12PR48
- przełom choroby stwierdzono u 7% chorych w grupach z telaprewirem (12/175)

Bezpieczeństwo

- na początku badania prawidłowy poziom ALT miało 20% z grupy Pbo12PR48 i 25% z grup telaprewiru, na końcu badania normalizację odnotowano odpowiednio u 75% i 76%
- wysypka, świąd, nudności i biegunka były częściej obserwowane w grupach otrzymujących telaprewir niż w grupie Pbo12PR48
- zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych było częstsze w grupach telaprewiru (21%) niż w grupie Pbo12PR48 (11%)
- poważne działania niepożądane odnotowano u 22 chorych (4 z grupy Pbo12PR48 i 18 z grup otrzymujących telaprewir), z czego 15 uważano za związane z leczeniem
- obniżenie stężenia hemoglobiny było częstsze w grupach otrzymujących telaprewir niż w grupie kontrolnej (w 12 tygodniu mediana zmian w stosunku do wartości początkowych w grupie Pbo12PR48 wyniosła -3 g/dl, a w grupach telaprewiru była o 0,5-1,0 g/dl większa); po zakończeniu terapii telaprewirem poziom hemoglobiny podniósł się do średniego poziomu grupy kontrolnej

Uwagi

- randomizacja: stratyfikacja ze względu na rasę (czarna vs inna) i masę ciała (> 75 kg vs ≤ 75 kg)
- ze względu na fakt, iż było to pierwsze badanie stosujące terapię krótszą niż standardowa (< 48 tygodni), zaplanowano (przed randomizacją), że do grupy o skróconym okresie leczenia (T12PR12) włączonych losowo zostanie tylko 20 chorych
- pierwszych 80 chorych włączano w wyniku randomizacji do czterech grup w stosunku 1:1:1:1, pozostałych 180 chorych włączano do trzech grup (T12PR24, T12PR48, PR48) w stosunku 1:1:1
- zaślepienie utrzymywano poprzez placebo dopasowane do telaprewiru
- w przypadku wykrywalnego RNA HCV w określonych punktach czasowych, chorzy mieli zakańczaną terapię lub zmienianą długość terapii (uznawani za niepowodzenie leczenia w analizie)
- do analizy statystycznej włączano chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku
- w trakcie pierwszych 12 tygodni leczenia zabronione było stosowanie erytropoetyny

Tabela 303. Charakterystyka (critical appraisal) badania PROVE2.

PROVE2 (Hézode 2009, NCT00372385)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie kliniczne z randomizacją, kontrolą placebo, w układzie równoległym, fazy II
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R 2; B 2; W 1)
Liczba ośrodków	28 (Francja, Niemcy, UK, Austria)
Okres obserwacji	12, 24 lub 48 tygodni leczenia + do 48 tygodni obserwacji (48 tygodni dla grup telaprewiru)
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie oszacowania SVR
Analiza statystyczna	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>) leczenia schematami zawierającymi telaprewir nad terapią standardową rybawiryną i pegylowanym interferonem w częstotliwości występowania SVR; przyjęto poziom istotności < 0,05
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z SVR – niewykrywalne stężenie RNA HCV (< 10 IU/ml) 24 tygodnie po zakończeniu terapii <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z przełomem – zwiększenie stężenia HCV RNA o $1 > \log_{10}$ IU/ml w stosunku do najmniejszego stężenia lub jeśli HCV RNA było niewykrywalne wzrost stężenia > 100 IU/ml w trakcie pierwszych 12 tygodni leczenia odsetek chorych z nawrotem wirerii – niewykrywalne HCV RNA w momencie zakończenia terapii, wykrywalne w okresie obserwacji ocena bezpieczeństwa
Interwencja i komparatory	
<ul style="list-style-type: none"> T12PR24: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 12 tygodni peg-IFN α-2a, rybawiryna T12PR12: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a, rybawiryna T12P12: 12 tygodni telaprewir, peg-IFN α-2a Pbo12PR48 (kontrola): 12 tygodni placebo, peg-IFN α-2a, rybawiryna + 36 tygodni peg-IFN α-2a, rybawiryna <p>telaprewir podawany doustnie, dawka inicjująca 1250 mg, a następnie 750 mg co 8 godzin, peg-IFN α-2a podawany podskórnym w dawce 180 μg/tydzień, rybawiryną w dawce 1000 mg/dzień (masa ciała < 75kg) lub 1200 mg/dzień (masa ciała \geq 75kg)</p>	

PROVE2 (Hékode 2009, NCT00372385)
Populacja
Kryteria włączenia

- chorzy z przewlekłym zakażeniem HCV (genotyp 1) wcześniej nieleczeni
- wiek 18-65 lat
- wykrywalne stężenie HCV RNA w osoczu
- brak potwierdzonej histologicznie marskości wątroby w czasie 2 lat przed rozpoczęciem badania

Kryteria wykluczenia

- nie przedstawiono

Charakterystyka populacji

	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Średnia log ₁₀ stężenia HCV RNA (SD) [IU/ml]	Chorzy ze stężeniem HCV RNA $\geq 8 \times 10^5$ IU/ml (%)	Mediana stężenia ALT (zakres) [IU/ml]
grupa T12PR24	81	54 (67%)	46 (19-65)	6,5 (0,6)	73 (90%)	56 (18-277)
grupa T12PR12	82	49 (60%)	44 (22-65)	6,4 (0,6)	67 (82%)	50 (15-259)
grupa T12P12	78	43 (55%)	45 (20-64)	6,3 (0,6)	63 (81%)	58 (18-303)
grupa Pbo12PR48	82	46 (56%)	45 (18-64)	6,4 (0,6)	68 (83%)	55 (20-315)

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:

	Chorzy poddani randomizacji	Populacja włączona do badania	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa	Kończący pełny okres obserwacji
grupa T12PR24	83	81 (97,6%)	81 (97,6%)	81 (97,6%)	61 (73,5%)
grupa T12PR12	84	82 (97,6%)	82 (97,6%)	82 (97,6%)	72 (85,7%)
grupa T12P12	82	78 (85,1%)	78 (85,1%)	78 (85,1%)	70 (85,4%)
grupa Pbo12PR48	85	82 (96,5%)	82 (96,5%)	82 (96,5%)	50 (58,8%)
łącznie	334 (100%)	323 (96,7%)	323 (96,7%)	323 (96,7%)	253 (75,7%)

PROVE2 (Hézode 2009, NCT00372385)**Wyniki****Skuteczność kliniczna**

- SVR wystąpiła u 56 (69%) chorych w grupie T12PR24 ($p = 0,004$ vs Pbo12PR48), 49 (60%) chorych w grupie T12PR12 ($p = 0,12$ vs Pbo12PR48), 28 (36%) chorych w grupie T12P12 ($p = 0,20$ vs Pbo12PR48), 38 (46%) chorych w grupie kontrolnej; różnica pomiędzy grupami T12PR12 a T12P12 była istotna statystycznie ($p = 0,003$)
- odsetek pacjentów z niewykrywalnym HCV RNA w 4 i 12 tygodniu był znamienne większy we wszystkich grupach z telaprewirem niż w grupie kontrolnej
- w czasie 12 tygodni leczenia przełom choroby odnotowano u 1 (1%) chorego w grupie Pbo12PR48 jak i T12PR12, u 19 (24%) w grupie T12P12 i 4 (5%) w grupie T12PR24. Dodatkowo u jednego (1%) z grupy T12PR24 zaobserwowano przełom choroby po 24 tygodniach
- nawrót choroby odnotowano u 8/57 (14%) chorych w grupie T12PR24, 19/63 (30%) w grupie T12PR12, 22/46 (48%) w grupie T12P12 i u 10/45 (22%) w grupie Pbo12PR48

Bezpieczeństwo

- świąd i wysypka występowały częściej w grupach przyjmujących telaprewir niż w grupie kontrolnej
- terapia telaprewirem wpływała na obniżenie poziomu hemoglobiny
- jakiegokolwiek działania niepożądane odnotowano u 100% chorych w grupach T12PR12 i T12P12 oraz u 99% chorych w grupach T12PR24 i Pbo12PR48
- ciężkie działania niepożądane zaobserwowano u 16% chorych z grup T12PR24 i Pbo12PR48, u 21% pacjentów z grupy T12PR12 oraz u 13% chorych z grupy T12P12

Uwagi

- randomizacja: w stosunku 1:1;1:1 za pomocą systemu telefonicznego, stratyfikacja ze względu na rasę (czarna vs inna), masę ciała (> 75 kg vs ≤ 74 kg)
- podwójne zaślepienie zastosowano w grupach Pbo12PR48, T12PR12 i T12PR24 do 10 tygodnia, grupy T12P12 nie poddano zaślepieniu, ponieważ brak rybawiryny byłby widoczny w wynikach badań hematologicznych; zaślepienie utrzymywano poprzez placebo dopasowane do telaprewiru
- w przypadku wykrywalnego HCV RNA w określonych punktach czasowych, chorzy mieli zakańczaną terapię lub zmienianą długość terapii (uznawani za niepowodzenie leczenia w analizie)
- w celu kontrolowania działań niepożądanych dozwolona była chwilowa redukcja dawki lub wstrzymanie stosowania rybawiryny lub peg-IFN α -2a; zmniejszenie dawki lub wstrzymanie telaprewiru było zabronione
- w trakcie pierwszych 12 tygodni leczenia zabronione było stosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów oraz erytropoetyny
- do analizy statystycznej włączano chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku

Tabela 304. Charakterystyka (critical appraisal) badania Suzuki 2011.

Suzuki 2011	
Metodyka	
Rodzaj badania	retrospektywne badanie otwarte, typu <i>pretest/posttest</i> , bez grupy kontrolnej
Zaślepienie	brak
Skala Jadad/NOS	nie dotyczy
Liczba ośrodków	brak danych
Okres obserwacji	24 tygodnie leczenia + 24 tygodnie obserwacji po zakończeniu trójlekowej terapii
Oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono
Analiza statystyczna	przyjęto poziom istotności statystycznej < 0,05
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> SVR u chorych z poszczególnymi genotypami oszacowanie korelacji poszczególnych parametrów wyjściowych z niskim stężeniem hemoglobiny zmniejszenie stężenia hemoglobiny podczas terapii trójlekowej (ocena bezpieczeństwa)
Interwencja i komparatory	
<ul style="list-style-type: none"> <u>telaprewir (750 mg)</u> dawkowany 3 razy dziennie co 8 godzin po posiłku, peg-IFN α-2b podawany podskórnie, mediana dawki 1,5 (zakres: 1,32-1,71) μg/kg raz w tygodniu oraz rybawiryna podawana po śniadaniu i kolacji w dawce dopasowanej do masy ciała: 600 mg (masa ciała \leq 60kg), 800 mg (60 kg < masa ciała < 80 kg) i 1000 mg (masa ciała \geq 80kg) 12 tygodni trójlekowej terapii + 12 tygodni bez telaprewiru 	
Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie przewlekłego WZW C potwierdzony poprzez analizę sekwencji regionu NS5B genotyp 1 wirusa HCV stężenie RNA HCV \geq 5,0 \log_{10} IU/ml oceniony za pomocą testu COMBAS TaqMan HCV japońskie pochodzenie (rasa żółta) wiek 20-65 lat masa ciała 40-120 kg w momencie zgłoszenia udziału w badaniu
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> marskość niewyrównana wątroby

Suzuki 2011

Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana	Mediana	Wcześniejsze leczenie n (%)
				log ₁₀ stężenia RNA HCV (zakres) [IU/ml]	stężenia hemoglobiny (zakres) [g/dl]	
						brak: 12 (24%) nawrót: 23 (47%) brak odpowiedzi: 14 (29%)
genotyp CC	49	28 (57,1%)	55 (23,65)	6,8 (5,7-7,6)	14,4 (12,5-16,6)	
podgrupy (wyróżnione na podstawie genotypu)						brak: 5 (42%) nawrót: 6 (50%) brak odpowiedzi: 1 (8%)
genotyp CA/AA	12	6 (50,0%)	58 (28,62)	6,6 (5,1-7,5)	14,2 (12,8-16,3)	
łącznie	61	34 (55,7%)	56 (23-65)	6,7 (5,1-7,6)	14,4 (12,5-16,6)	brak: 17 (27,9%) nawrót: 29 (47,5%) brak odpowiedzi: 15 (24,6%)
Wyjściowe różnice między grupami	wyjściowe aktywności ALT i AST były wyższe w grupie zainfekowanych wirusem o genotypie CC					
Liczba chorych:	Populacja włączona do badania		Ocena skuteczności klinicznej		Kończący pełny okres obserwacji	
genotyp CC			44		44	
genotyp CA/AA	61		11		11	
łącznie	61 (100%)		55 (90,2%)		55 (90,2%)	

Suzuki 2011

Wyniki

Skuteczność kliniczna

- SVR uzyskało 35 z 49 (71%) chorych z genotypem CC oraz 8 z 12 (67%) pacjentów z genotypem CA/AA; po 24 tygodniach od zakończenia trójlekowej terapii stężenie hemoglobiny nie różniło się w obrębie podgrup wyróżnionych ze względu na genotyp wirusa, zmiany wynosiły odpowiednio -0,57 (SD: 1,1) oraz -0,17 (SD: 0,87) g/dl, $p = 0,271$

Bezpieczeństwo

- stężenie hemoglobiny w grupie chorych zakażonych wirusem o genotypie CC po 12 tygodniach względem wartości wyjściowych zmniejszyło się o 3,9 g/dl natomiast w grupie CA/AA o 4,1 g/dl, a po 24 tygodniach odpowiednio o 2,9 (SD: 1,1) g/dl i 2,0 (SD: 0,85) g/dl, $p = 0,013$

Uwagi

- peg-IFN oraz rybawiryna mogły zostać wstrzymane lub ich dawka zredukowana w przypadku stwierdzenia zmniejszenia stężenia hemoglobiny, liczby leukocytów, neutrofilów lub płytek krwi
- dawka telaprewiru nie zmieniała się w trakcie badania, jednak w razie wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lek był wycofywany, podczas gdy kontynuowano leczenie peg-IFN i rybawiryną
- na podstawie angielskich nazw podgrup przyjęto, że w badaniu wyróżniono chorych z brakiem odpowiedzi (z ang. *null responders*) i nawrotem wirerii (z ang. *relapse*) po wcześniejszej terapii
- redukcja dawki RBV o 200 mg/dzień (lub o 400 mg dla wyjściowej dawki 1000 mg/dzień) – gdy stężenie Hb < 12 g/dl i redukcja o dodatkowe 200 mg/dzień, gdy stężenie Hb < 10 g/dl
- redukcja dawki RBV o 200 mg/dzień następowała również u chorych z wyjściowym stężeniem Hb < 13 g/dl lub w przypadku zmniejszenia stężenia o 1 g/dl w trakcie jednego tygodnia do poziomu < 13 g/dl
- redukcja dawki peg-IFN o połowę – gdy liczba leukocytów < $1500/\text{mm}^3$, neutrofilów < $750/\text{mm}^3$ lub płytek krwi < $8 \times 10^4/\text{mm}^3$
- zakończenie podawania peg-IFN – gdy liczba leukocytów < $1000/\text{mm}^3$, neutrofilów < $500/\text{mm}^3$ lub płytek krwi < $5 \times 10^4/\text{mm}^3$
- całkowite lub tymczasowe zakończenie terapii trójlekowej – gdy stężenie Hb < 8,5 g/dl; jeżeli w trakcie 2 tygodni od wycofania leków odnotowano zwiększenie stężenia do $\geq 8,5$ g/dl wznawiano leczenie peg-IFN i RBV
- redukcja dawki telaprewiru nie była dozwolona; stosowanie leku całkowicie przerywano i kontynuowano leczenie peg-IFN i RBV w momencie wystąpienia ciężkich działań niepożądanych
- stosowanie erytropoetyny w celu zwiększenia stężenia hemoglobiny było zabronione

4.14.2 Boceprewir

Tabela 305. Charakterystyka (critical appraisal) badania SPRINT-1.

SPRINT-1 (Kwo 2010, NCT00423670)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie kliniczne z randomizacją, kontrolą placebo, w układzie równoległym, fazy II
Zaślepienie	brak
Skala Jadad	3 (R 2; B 0; W 1)
Liczba ośrodków	67 (43 USA, 4 Kanada, 20 Europa)
Okres obserwacji	28/48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji po zakończeniu trójlekowej terapii
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie oszacowania SVR
Analiza statystyczna	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>) leczenia schematami zawierającymi boceprewir nad terapią standardową rybawiryną i pegylowanym interferonem w częstotliwości występowania SVR; przyjęto poziom istotności < 0,05
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z SVR – niewykrywalne HCV RNA w 24 tygodniu po zakończeniu leczenia <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z przełomem – wzrost stężenia HCV RNA o 2 log₁₀ w stosunku do najmniejszej wartości w dwóch kolejnych pomiarach i stężenie ≥ 5 × 10⁴ IU/ml odsetek chorych z nawrotem wirerii odsetek chorych z RVR – niewykrywalnie HCV RNA w 4. tygodniu leczenia (a w grupach z okresem wprowadzającym w 8. tygodniu) ocena bezpieczeństwa
Interwencja i komparatory	

Etap 1.

- grupa PR48 (kontrola): 48 tygodni peg-IFN α-2b, rybawiryna 800-1400 mg/dziennie
- grupa PR4/PRB24: 4-tygodniowy okres wprowadzający + 24 tygodnie peg-IFN α-2b, rybawiryna 800-1400 mg/dziennie, boceprewir
- grupa PR4/PRB44: 4-tygodniowy okres wprowadzający + 44 tygodnie peg-IFN α-2b, rybawiryna 800-1400 mg/dziennie, boceprewir
- grupa PRB28: 28 tygodni peg-IFN α-2b, rybawiryna 800-1400 mg/dziennie, boceprewir
- grupa PRB48: 48 tygodnie peg-IFN α-2b, rybawiryna 800-1400 mg/dziennie, boceprewir

SPRINT-1 (Kwo 2010, NCT00423670)

Etap 2.

- grupa PRB48': 48 tygodnie peg-IFN α -2b, rybawiryna 800-1400 mg/dziennie, boceprewir
 - grupa ldPRB48: 48 tygodnie peg-IFN α -2b, rybawiryna 400-1000 mg/dziennie, boceprewir
- boceprewir podawany doustnie w dawce 800 mg 3 razy dziennie, peg-IFN α -2b poddawany w dawce 1,5 μ g/kg, rybawiryna w dawce 400-1400 mg dziennie (w zależności od masy ciała)

Populacja						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenie wirusem HCV-1 • brak wcześniejszego leczenia WZW C • wiek 18-60 lat • przewlekłe zakażenie wirusem HCV potwierdzone za pomocą biopsji w czasie 5 lat przed rozpoczęciem badania • stężenie hemoglobiny ≥ 130 g/l (mężczyźni) i ≥ 120 g/l (kobiety) • liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9$/l oraz liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9$/l • prawidłowe stężenie bilirubiny, albuminy i kreatyniny 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • marskość niewyrównana wątroby • zakażenie wirusem HIV • wcześniejsza transplantacja organów • inne przyczyny choroby wątroby • choroba psychiczna • padaczka • choroby układu krążenia • hemoglobinopatia • hemofilia • źle kontrolowana cukrzyca • choroby autoimmunologiczne 					
Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie stężenie HCV RNA [IU/ml log ₁₀]	Chorzy ze stężeniem HCV RNA $> 6 \times 10^5$ IU/ml (%)	Chorzy z marskością wątroby (%)
grupa PR48 (kontrola)	104	70 (67%)	48,3 (6,9)	6,53	94 (90%)	8 (8%)
grupa PR4/PRB24	103	51 (50%)	47,7 (7,4)	6,53	90 (87%)	7 (7%)
grupa PR4/PRB44	103	58 (56%)	47,6 (8,3)	6,53	93 (90%)	6 (6%)
grupa PRB28	107	63 (59%)	46,4 (8,0)	6,64	98 (92%)	7 (7%)
grupa PRB48	103	63 (61%)	46,7 (8,8)	6,54	94 (91%)	9 (9%)
grupa PRB48'	16	9 (56%)	50,3 (8,5)	6,43	13 (81%)	0
grupa ldPRB48	59	41 (69%)	48,7 (5,8)	6,47	49 (83%)	4 (7%)

SPRINT-1 (Kwo 2010, NCT00423670)

Wyjściowe różnice między grupami		nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami				
Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji	Populacja włączona do badania	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa	Kończący pełny okres obserwacji	
grupa PR48 (kontrola)	b.d.	104	104	104	52	
grupa PR4/PRB24	b.d.	103	103	103	76	
grupa PR4/PRB44	b.d.	103	103	103	76	
grupa PRB28	b.d.	107	107	107	77	
grupa PRB48	b.d.	103	103	103	63	
grupa PRB48'	b.d.	16	16	16	8	
grupa IdPRB48	b.d.	59	59	59	28	
łącznie	598 (100%)	595 (99,5%)	595 (99,5%)	595 (99,5%)	380 (63,6%)	

Wyniki
Skuteczność kliniczna

- w grupie kontrolnej (PR48) SVR uzyskało znamienne mniej chorych (38%) w porównaniu do pozostałych grup; SVR wystąpiła u 56% ($p = 0,005$), 54% ($p = 0,013$), 75%, 67% (dla obu $p < 0,0001$) odpowiednio w grupach PR4/PRB24, PRB28, PRB48 i PR4/PRB44; natomiast w grupach PRB48' i IdPRB48 odsetek chorych z SVR wynosił odpowiednio 50% i 36%
- nawrót choroby w grupie PR48 odnotowano u 24% chorych, natomiast w grupach PR4/PRB24, PRB28, PRB48 i PR4/PRB44 odpowiednio u 24%, 30%, 7% ($p = 0,0079$) i 3% ($p = 0,0002$), natomiast w grupach PRB48' i IdPRB48 odsetek chorych z nawrotem wirerii był równy odpowiednio 11% i 22%
- przełom choroby odnotowano we wszystkich grupach (za wyjątkiem kontrolnej), przy czym w grupach PRB28 i PRB48 występował statystycznie częściej niż w grupie PR48 ($p < 0,01$)
- RVR było silnie związane z SVR we wszystkich leczonych grupach; w grupach PR4/PRB24 i PRB28 odpowiednio 82% (54/66) i 74% (32/43) chorych wykazujących RVR uzyskało SVR, natomiast w grupach PR4/PRB44 i PRB48 taką korelację wykazało odpowiednio 94% (62/66) i 84% (32/38)

Bezpieczeństwo

- najczęstszymi działaniami niepożądanymi w grupach boceprewiru były: zmęczenie, niedokrwistość, nudności i ból głowy
- niedokrwistość i zaburzenia smaku były częstsze w grupach otrzymujących boceprewir niż w grupie kontrolnej
- zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych zaobserwowano u 8%, 15%, 9%, 11%, 19%, 25% i 12% chorych odpowiednio w grupach PR48, PR4/PRB24, PR4/PRB44, PRB28, PRB48, PRB48' i IdPRB48

SPRINT-1 (Kwo 2010, NCT00423670)**Uwagi**

- randomizacja: etap 1. 5 grup, podział w stosunku 1:1:1:1:1 za pomocą kodu generowanego przez program komputerowy dostarczony przez sponsora, stratyfikacja ze względu na rasę (czarni vs pozostali), obecność marskości wątroby (tak vs nie); etap 2. losowy podział na 2 grupy (ze standardową i zmniejszoną dawką rybawiryny) w stosunku 1:4, bez stratyfikacji
- nie zastosowano zaślepienia na żadnym z etapów badania
- boceprewir, peg-IFN α -2b oraz rybawiryna mogły zostać wstrzymane lub ich dawka zredukowana w przypadku stwierdzenia zmniejszenia poziomu hemoglobiny, liczby leukocytów, neutrofilów lub płytek krwi, a także w przypadku odnotowania działań niepożądanych; razem z redukcją dawki rybawiryny dozwolone było stosowanie epoetyny alfa
- w analizie uwzględniono chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku

Tabela 306. Charakterystyka (critical appraisal) badania SPRINT-2.

SPRINT-2 (Poordad 2011, NCT00705432)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie kliniczne z randomizacją, kontrolą placebo, w układzie równoległym, fazy III		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R 2; B 2; W 1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	brak danych	Sponsor	Schering-Plough/Merck
Okres obserwacji	28/48 tygodni leczenia + przynajmniej 24 tygodnie obserwacji po zakończeniu trójlekowej terapii (łącznie do 72 tygodni od rozpoczęcia leczenia)		
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie oszacowania SVR		
Analiza statystyczna	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>) leczenia schematami zawierającymi boceprewir nad terapią standardową rybawiryną i pegylowanym interferonem w częstotliwości występowania SVR; przyjęto poziom istotności < 0,05		
Punkty końcowe	Główne: <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z SVR – niewykrywalne HCV RNA w 24 tygodniu po zakończeniu leczenia Dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z przełomem – uzyskanie niewykrywalnego stężenia HCV RNA późniejsze zwiększenie stężenia HCV RNA > 1000 IU/ml odsetek chorych z niecałkowitą odpowiedzią wirusową i efektem odbicia odsetek chorych z nawrotem – niewykrywalne stężenie HCV RNA na końcu leczenia, ale wykrywalne w jakimkolwiek punkcie czasowym w trakcie okresu obserwacji ocena bezpieczeństwa 		
Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> 4-tygodniowy <u>okres wprowadzający</u> (wszystkie grupy): peg-IFN α-2b + rybawiryna przez 4 tygodnie przed wprowadzeniem boceprewiru lub placebo <u>grupa 1</u> (PR4/PboPR44, kontrola): placebo, peg-IFN α-2b, rybawiryna przez 44 tygodnie <u>grupa 2</u> (PR4/PRB24): boceprewir, peg-IFN α-2b, rybawiryna przez 24 tygodnie, później obserwacja (niewykrywalne HCV RNA w tygodniach 8-24) lub placebo z peg-IFN i rybawiryną przez 20 tygodni (wykrywalne HCV RNA w tygodniach 8-24) <u>grupa 3</u> (PR4/PRB44): boceprewir, peg-IFN α-2b, rybawiryna przez 44 tygodnie 			
boceprewir (tabletki 200 mg) podawany doustnie w dawce 800 mg 3 razy dziennie (co 7-9 godzin wraz z jezeniem), peg-IFN α -2b podawany podskórnie w dawce 1,5 μ g/kg raz w tygodniu, rybawiryna podawana do-			

SPRINT-2 (Poordad 2011, NCT00705432)

ustnie 2 × dziennie (rano i wieczorem) w dawce 600-1400 mg dziennie (w zależności od masy ciała), placebo dopasowane do boceprewiru

Populacja						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> przewlekłe zakażenie wirusem HCV-1 brak wcześniejszego leczenia WZW C wiek ≥ 18 lat masa ciała 40-125 kg stężenie HCV RNA ≥ 10000 IU/ml 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> inna choroba wątroby niż WZW C marskość niewyrównana wątroby niewydolność nerek zakażenie wirusem HIV lub HBV ciąża lub karmienie piersią rak 					
Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Chorzy ze stężeniem HCV RNA > 4 × 10 ⁵ IU/ml (%)	Chorzy ze stężeniem HCV RNA > 8 × 10 ⁵ IU/ml (%)	Masa ciała (SD) [kg]
grupa PR4/PboPR44 (kontrola)	363	206 (57%)	49 (10)	337 (93%)	308 (85%)	80 (16)
grupa PR4/PRB24	368	229 (62%)	50 (9)	336 (91%)	314 (85%)	82 (17)
grupa PR4/PRB44	366	221 (60%)	49 (9)	341 (93%)	313 (86%)	82 (17)
Wyjściowe różnice między grupami	brak danych					
Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji	Populacja włączona do badania	Ocena skuteczności klinicznej (główna analiza)	Ocena bezpieczeństwa	Kończący pełny okres obserwacji	
grupa PR4/PboPR44 (kontrola)	364 (100%)	363 (99,7%)	363 (99,7%)	363 (99,7%)	159 (44%)	
grupa PR4/PRB24	368 (100%)	368 (100%)	368 (100%)	368 (100%)	229 (62%)	
grupa PR4/PRB44	367 (100%)	366 (99,7%)	366 (99,7%)	366 (99,7%)	215 (59%)	
łącznie	1099 (100%)	1097 (99,8%)	1097 (99,8%)	1097(99,8%)	603 (55%)	

SPRINT-2 (Poordad 2011, NCT00705432)**Wyniki****Skuteczność kliniczna**

- SVR wystąpiła u 137/363 (38%) chorych w grupie PR4/PboPR44, natomiast w grupach PR4/PRB24 i PR4/PRB44 odpowiednio u 233/368 (63%) i 242/366 (66%); $p < 0,001$
- nawrót choroby w grupie kontrolnej zaobserwowano u 22% (39/176) chorych, a w grupach z boceprewirem (PR4/PRB24 i PR4/PRB44) po 9% chorych (odpowiednio 24/257 i 24/265); $p < 0,001$

Bezpieczeństwo

- AEs zaobserwowano u 98% (grupa PR4/PboPR44) i u 99% (grupy PR4/PRB24 i PR4/PRB44) chorych, przy czym SAEs wystąpiły u 9%, 11% i 12% odpowiednio w grupach PR4/PboPR44, PR4/PRB24 i PR4/PRB44
- z powodu AEs w grupach PR4/PboPR44 i PR4/PRB44 po 16% (odpowiednio 57 i 60 chorych), a w grupie PR4/PRB24 12% (45) chorych zakończyło leczenie
- zgon wystąpił u 1% (4/363) w grupie PR4/PboPR44 natomiast w grupach PR4/PRB24 i PR4/PRB44 u $< 1\%$ (po 1 chorym w grupie), przy czym 2 samobójstwa (po 1 w grupach PR4/PboPR44 i PR4/PRB24) były prawdopodobnie związane z przyjmowaniem peg-IFN, pozostałe zgony nie były uznane za związane z leczeniem
- zmęczenie, ból głowy i nudności były najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi w każdej z grup
- niedokrwistość i zaburzenia smaku częściej występowały w grupach otrzymujących boceprewir ($p < 0,001$)
- dreszcze były częściej notowane w grupie PR4/PRB24 niż w grupie PR4/PboPR44 ($p = 0,02$)
- łysienie i kaszel występowały częściej w grupie PR4/PboPR44 niż w PR4/PRB24 (odpowiednio $p = 0,03$ i $p = 0,05$), natomiast duszność częściej w grupie PR4/PRB44 niż w PR4/PboPR44 ($p = 0,03$)

Uwagi

- randomizacja: do 3 grup w stosunku 1:1:1 za pomocą interaktywnego systemu głosowego, stratyfikacja ze względu na stężenie HCV RNA ($\leq 4 \times 10^5$ vs $> 4 \times 10^5$ IU/ml), podtyp HCV (1a vs 1b)
- w przypadku wykrywalnego HCV RNA w 24. tygodniu terapii, zaprzestawano leczenia
- w okresie wprowadzającym 49 pacjentów zakończyło leczenie (grupa PR4/PboPR44 – 19; grupa PR4/PRB24 – 18; grupa PR4/PRB44 – 12)
- boceprewir, peg-IFN oraz rybawiryna mogły zostać wstrzymane lub ich dawka zredukowana w przypadku stwierdzenia zmniejszenia poziomu hemoglobiny, liczby leukocytów, neutrofilów lub płytek krwi, (w przypadku peg-IFN i rybawiryny także kreatyniny jak i ALT/AST), a także w razie odnotowania działań niepożądanych; w przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny dozwolone było stosowanie erytropoetyny
- główna analiza uwzględniała dane pochodzące od wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę jakiegokolwiek leku, w dodatkowej analizie uwzględniono dane od pacjentów, którzy ukończyli okres wprowadzający i otrzymali ≥ 1 dawkę boceprewiru lub placebo (zmodyfikowana ITT)

4.14.3 Interferon

Tabela 307. Charakterystyka (critical appraisal) badania Ascione 2010.

Ascione 2010			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie kliniczne z randomizacją i aktywną kontrolą		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	3 (R 2; B 0; W 1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	1 (Włochy)	Sponsor	brak danych
Okres obserwacji	24 lub 48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji		
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie oszacowania SVR		
Analiza statystyczna	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>) – badanie miało na celu oszacowanie różnic pomiędzy terapiami opartymi na dwóch różnych rodzajach interferonów (peg-IFN α -2a i peg-IFN α -2b); przyjęto poziom istotności < 0,05		
Punkty końcowe	<p>Główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z SVR – niewykrywalne stężenie RNA HCV po 24 tygodniach okresu obserwacji <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z niewykrywalnym stężeniem RNA HCV na końcu leczenia (ETR, z ang. <i>end of treatment response</i>) odsetek chorych z wczesną odpowiedzią wirusową (EVR, z ang. <i>early virological response</i>) odsetek chorych z nawrotem wirerii lub brakiem odpowiedzi na leczenie ocena bezpieczeństwa <i>compliance</i> 		
Interwencja i komparatory			
	<ul style="list-style-type: none"> <u>grupa P-2aR48</u>: 48 tygodni peg-IFN α-2a, rybawiryna <u>grupa P-2bR48</u>: 48 tygodni peg-IFN α-2b, rybawiryna <p>peg-IFN α-2a podawany w dawce 180 μg/tydz., peg-IFN α-2b podawany w dawce 1,5 μg/kg/tydz., rybawiryna podawana w całkowitej dawce 1000-1200 mg/dzień (w zależności od masy ciała, 1000 mg u pacjentów < 75 kg m.c., 1200 mg u pacjentów \geq 75 kg m. c.)</p>		
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> przewlekłe zakażenie HCV (bez względu na genotyp) dorośli chorzy nieleczeni wcześniej interferonem (wiek \geq 18 lat) 		

Ascione 2010
Kryteria wykluczenia

- wykrywalne stężenie RNA HCV
- aktywność ALT > 1,5 × GGN utrzymująca się przez ≥ 6 miesięcy
- biopsja wątroby wykonana w trakcie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania (u pacjentów odmawiających biopsji oraz takich, u których nie była ona wskazana, ocena marskości wątroby wykonywana była na podstawie testów laboratoryjnych, USG wątroby i śledziony, endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego)
- negatywny wynik testu ciążowego
- stosowanie powszechnie akceptowalnych metod antykoncepcyjnych w trakcie oraz ≥ 6 miesięcy po zakończeniu leczenia
- abstynencja od alkoholu przez ≥ 6 miesięcy
- stężenie hemoglobiny < 120 g/l
- nieprawidłowe stężenie kreatyniny w surowicy
- liczba neutrofilów < 1,5 × 10⁹/l lub płytek krwi < 70 × 10⁹/l
- dodatni wynik testu na obecność przeciwciał powierzchniowych wirusa HBV lub HIV
- choroba wątroby o jakiegokolwiek innej przyczynie
- dekompensacja czynności wątroby w wywiadzie
- istotna klinicznie depresja lub jakkolwiek inna choroba psychiczna
- nowotwór, ostra niewydolność serca, układu oddechowego lub nerek
- niekontrolowana cukrzyca lub ostre nadciśnienie tętnicze z zaburzeniami funkcjonowania naczyń krwionośnych (w tym retinopatia)

Charakterystyka populacji

	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn, n (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Genotyp HCV, n (%)	Chorzy ze stężeniem RNA HCV > 5 × 10 ⁵ [IU/ml], n (%)	Mediana (zakres) log ₁₀ stężenia RNA HCV [IU/ml]
grupa P-2aR48	160	81 (50,6%)	51,3 (10,3)	1: 89 (55,6%)	≤ 5	76 (47,5%)
				2: 49 (30,6%)		
				3: 18 (11,3%)	> 5	84 (52,5%)
				4: 4 (2,50%)		
grupa P-2bR48	160	94 (58,8%)	48,9 (11,3)	1: 92 (57,5%)	≤ 5	67 (41,9%)
				2: 50 (31,5%)		
				3: 17 (10,6%)	> 5	93 (58,1%)
				4: 1 (0,62%)		

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:

	Chorzy poddani randomizacji	Populacja włączona do badania	Ocena skuteczności klinicznej	Kończący pełny okres obserwacji
grupa P-2aR48	160 (100%)	160 (100%)	160 (100%)	320 (100%)

Ascione 2010

grupa P-2bR48	160 (100%)	160 (100%)	160 (100%)	320 (100%)
łącznie	320 (100%)	320 (100%)	320 (100%)	320 (100%)

Wyniki
Skuteczność kliniczna

- **EVR:** u 72/89 (80,9%) i 61/92 (66,3%) pacjentów z HCV-1 leczonych rybawiryną w skojarzeniu odpowiednio z peg-IFN α -2a lub peg-IFN α -2b
- **ETR:** u 70/80 (78,7%) chorych z HCV-1 w grupie z peg-IFN α 2-a (P-2aR48) oraz u 45/92 (49%) pacjentów w grupie z peg-IFN α -2b
- **SVR:** u 51/89 (57,3%) i 36/92 (39,1%) chorych odpowiednio w grupie P-2aR48 i P-2bR48
- **nawrót:** u 19/93 (20,4%) i 9/93 (9,7%) pacjentów z HCV-1 (lub HCV-4) odpowiednio w grupie P-2aR48 i P-2bR48

Bezpieczeństwo

- nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych, zdefiniowanych jako: zgon, jakiegokolwiek działania niepożądane zagrażające życiu lub wymagające hospitalizacji
- **zakończenie leczenia z jakiegokolwiek powodu:** u 3/93 (3,2%) i 13/93 (14%) chorych odpowiednio w grupie P-2aR48 i P-2bR48
- **zakończenie leczenia z powodu AE:** u 3,2% i 8,6% pacjentów odpowiednio w grupie P-2aR48 i P-2bR48
- **odsetek chorych bez AE:** 9,7% oraz 7,5% odpowiednio w grupie P-2aR48 i P-2bR48
- **świąd:** u 15/93 (16,1%) pacjentów w grupie P-2aR48 oraz u 16/93 (17,2%) chorych w grupie P-2bR48
- **nudności:** u 10,8% i 12,9% chorych odpowiednio w grupie P-2aR48 i P-2bR48

Uwagi

- randomizacja: listy randomizacyjne generowane przez komputer, stratyfikacja na podstawie genotypu wirusa HCV
- chorych zakażonych HCV-4 (n = 5) poddani randomizacji łącznie z chorymi z HCV-1 (n = 89); chorych z HCV-2 i HCV-3 przydzielano osobno do poszczególnych grup (P-2aR48 lub P-2bR48)
- okres leczenia 24 lub 48 tygodni: odpowiednio u chorych z HCV-2, HCV-3 lub z HCV-1, HCV-4
- analizę skuteczności przeprowadzono w obrębie populacji ITT: chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leków
- *compliance* oceniano zgodnie z regułą "80/80/80" – chorych, którzy otrzymali $\geq 80\%$ dawek obu leków (peg-IFN, RBV) w czasie $\geq 80\%$ zaplanowanego okresu leczenia, uznawano za przestrzegających zaleceń
- z obserwacji nie utracono żadnego chorego
- wczesna odpowiedź wirusologiczna (EVR, z ang. *early virological response*): niewykrywalne (pełna EVR) lub redukcja stężenia RNA HCV w 12. tygodniu leczenia o $> 2 \log_{10}$ IU/ml (częściowa EVR)
- nawrót: niewykrywalne stężenie RNA HCV (< 50 IU/ml) na końcu leczenia a następnie wykrywalne stężenie RNA wirusa
- kryterium zatrzymania leczenia: wykrywalne stężenie RNA HCV w 24. tygodniu leczenia
- chorych, którzy zakończyli leczenie z jakiegokolwiek powodu lub tych, którzy spełnili kryterium zatrzymania leczenia w analizie skuteczności uwzględniano jako nieodpowiadających na leczenie (z ang. *nonresponders*)
- redukcja dawki peg-IFN o połowę: liczba neutrofilów $< 750/\text{mm}^3$ lub płytek krwi $< 50000/\text{mm}^3$
- zakończenie leczenia peg-IFN: liczba neutrofilów $< 500/\text{mm}^3$ lub płytek krwi $< 25000/\text{mm}^3$
- z powodu AE modyfikowano dawki peg-IFN o 25% lub całkowicie przerywano terapię
- redukcja dawki RBV o 200 mg: stężenie Hb < 10 g/dl, w przypadku spadku stężenia o ≥ 3 g/dl lub w momencie wystąpienia ciężkiego kaszlu lub uporczywego swędzenia

Ascione 2010

- zakończenie leczenia RBV: stężenie Hb < 8,5 g/dl
- żaden z pacjentów nie otrzymywał erytropoetyny i G-CSF
- gdy było to możliwe w niniejszym raporcie uwzględniano jedynie dane dla chorych z HCV-1 (SVR, ETR, EVR); z uwagi na niewielki odsetek chorych zakażonych HCV o genotypie 4 (5/320 [1,6%]) przedstawiono wyniki dotyczące częstości nawrotu choroby i bezpieczeństwa ocenianych interwencji łącznie dla grupy chorych z HCV-1 i HCV-4; charakterystyki wyjściowe przedstawiono dla całej populacji

Tabela 308. Charakterystyka (critical appraisal) badanie IDEAL.

IDEAL (McHutchison 2009a, NCT00081770)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie otwarte z randomizacją i aktywną kontrolą		
Zaślepienie	utrzymane tylko w stosunku do dawek peg-IFN α -2b		
Skala Jadad	3 (R 2; B 0; W 1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	118 (USA)	Sponsor	Schering-Plough
Okres obserwacji	48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji		
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie oszacowania SVR		
Analiza statystyczna	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>) standardowej dawki peginterferonu α -2b nad zmniejszoną dawką tego leku (<i>low dose</i>) oraz standardowej dawki peginterferonu α -2b nad peginterferonu α -2a; przyjęto poziom istotności < 0,05		
Punkty końcowe	<p>Główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z SVR – niewykrywalne stężenie RNA HCV w 24. tygodniu po zakończeniu leczenia <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> stężenie RNA HCV w różnych punktach czasowych badania czynniki predykcyjne SVR ocena bezpieczeństwa 		
Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> <u>grupa P-2aR48</u>: 48 tygodni peg-IFN α-2a, rybawiryna <u>grupa P-2bR48</u>: 48 tygodni peg-IFN α-2b, rybawiryna <u>grupa IdP-2bR48</u>: 48 tygodni peg-IFN α-2b (mała dawka), rybawiryna <p>peg-IFN α-2a podawany w dawce 1,5 μg/tydz., peg-IFN α-2b podawany w dawce 1,5 μg/kg/tydz. lub 1,0 μg/kg/tydz. (grupa IdP-2bR48), rybawiryna podawana doustnie w dawce 1000 lub 1200 mg/dzień (w zależności od masy ciała; w skojarzeniu z peg-IFN α-2a) lub 800-1400 mg/dzień (w skojarzeniu z peg-IFN α-2b)</p>			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie HCV-1 wcześniej nieleczone wiek \geq 18 wyrównana choroba wątroby z powodu przewlekłego zakażenia HCV-1 wykrywalne stężenie RNA HCV całkowita liczba neutrofilów \geq 1500/mm³ liczba płytek krwi \geq 80000/mm³ 		

IDEAL (McHutchison 2009a, NCT00081770)
Kryteria wykluczenia

- stężenie hemoglobiny ≥ 12 g/dl (kobiety) i ≥ 13 g/dl (mężczyźni)
- biopsja wątroby wykonana na 3 lata przed rozpoczęciem skryningu
- zakażenie HIV lub HBV
- choroba wątroby o innej przyczynie
- źle kontrolowana cukrzyca (stężenie hemoglobiny glikowanej $> 8,5\%$)
- otyłość patologiczna (masa ciała > 125 kg)
- ciężka depresja lub ciężkie zaburzenia psychiczne
- nadużywanie substancji czynnych

Charakterystyka populacji

	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Chorzy ze stężeniem HCV RNA $> 6 \times 10^5$ [IU/ml] n (%)	Chorzy ze włóknieniem wątroby n (%)	Podtyp HCV-1, n (%)	
grupa P-2aR48	1035	613 (59,2%)	47,6 (8,2)	852 (82,3%)	110 (10,6%)	1 1a 1b 1a/1b	4 (0,4%) 634 (61,3%) 374 (36,1%) 23 (2,2%)
grupa P-2bR48	1019	613 (60,2%)	47,5 (7,8)	836 (82,0%)	111 (10,9%)	1 1a 1b 1a/1b	2 (0,2%) 648 (63,6%) 353 (34,6%) 16 (1,6%)
grupa IdP-2bR48	1016	607 (59,7%)	47,5 (8,1)	830 (81,7%)	107 (10,5%)	1 1a 1b 1a/1b	2 (0,2%) 637 (62,7%) 358 (35,2%) 19 (1,9%)

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji	Populacja włączona do badania	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa	Kończący pełny okres leczenia
grupa P-2aR48	bd.	1035	1035	1035	621
grupa P-2bR48	bd.	1019	1019	1019	540
grupa IdP-2bR48	bd.	1016	1016	1016	493
łącznie	3083 (100%)	3070 (99,6%)	3070 (99,6%)	3070 (99,6%)	1654 (53,6%)

IDEAL (McHutchison 2009a, NCT00081770)**Wyniki****Skuteczność kliniczna**

- **SVR:** u 40,9% i 39,8% chorych odpowiednio w grupie P-2aR48 i P-2bR48, obserwowane różnice nie były istotne statystycznie, $p = 0,57$

Bezpieczeństwo

- **jakiegokolwiek poważne działania niepożądane:** u 8,6% i 11,7% pacjentów odpowiednio w grupie P-2aR48 i P-2bR48, $p = 0,02$;
- **poważne działania niepożądane związane z leczeniem:** u 3,9% i 4,4% chorych odpowiednio w grupie P-2aR48 i P-2bR48, $p = 0,56$
- częstość występowania działań niepożądanych była podobna w obu grupach; najczęstsze działania niepożądane: objawy grypopodobne, depresja, niedokrwistość i neutropenia
- **przedwczesne zakończenie leczenia z jakiegokolwiek powodu:** u 40% i 47% chorych odpowiednio w grupach P-2aR48 i P-2bR48, $p = 0,001$
- **przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych:** u 13% chorych otrzymujących peg-IFN α -2a oraz u 12,7% chorych otrzymujących peg-IFN α -2b, $p = 0,80$
- **niedokrwistość:** u 33,9% pacjentów w grupie P-2aR48 i 33,6% w grupie P-2bR48, $p = 0,91$
- **nudności:** u 42,5% oraz 36,4% chorych włączonych do grupy P-2aR48 lub P-2bR48, $p = 0,005$
- **wysypka:** u 22,1% i 28% pacjentów odpowiednio w grupie P-2aR48 i P-2bR48, $p = 0,002$
- **stężenie Hb < 10 g/dl:** u 30,7% i 29,6% chorych odpowiednio w grupie P-2aR48 i P-2bR48, $p = 0,59$
- **stężenie Hb < 8,5 g/dl:** u 2,5% oraz 3,8% leczonych odpowiednio w grupie P-2aR48 i P-2bR48, $p = 0,10$
- **liczba neutrofilów < 750/mm³:** stwierdzona u 22,2% w grupie P-2aR48 oraz u 27% pacjentów w grupie P-2bR48, $p = 0,01$
- **liczba neutrofilów < 500/mm³:** u 2,8% i 5,9% chorych odpowiednio w grupie P-2aR48 i P-2bR48, $p = 0,001$
- w trakcie badania odnotowano 12 zgonów: 7 nastąpiło w trakcie leczenia a 5 w trakcie lub po zakończeniu okresu obserwacji
- dwa zgony uznano jako prawdopodobnie związane z leczeniem: samobójstwo w 6. miesiącu po zakończeniu leczenia u chorego z grupy ze standardową dawką peg-IFN α -2b (P-2bR48) i zawał mięśnia sercowego podczas leczenia peg-IFN α -2a

Uwagi

- randomizacja: w stosunku 1:1:1, za pomocą interaktywnego systemu, stratyfikacja ze względu na stężenie RNA HCV (≤ 600000 lub > 600000 IU/ml) i rasę (czarna vs inna niż czarna)
- podwójne zaślepienie: utrzymywane jedynie w stosunku do niższej i standardowej dawki peg-IFN α -2b
- w przypadku braku danych dotyczących stężenia RNA HCV w 24. tygodniu po zakończeniu leczenia wykorzystywano dane z 12. tygodnia obserwacji
- działania niepożądane niezagrażające życiu kontrolowano za pomocą redukcji dawki peg-IFN lub rybawiryny (lub wszystkich leków jednocześnie)
- redukcja dawek peg-IFN i zaprzestanie podawania obu leków: odpowiednio liczba neutrofilów $< 750/\text{mm}^3$ oraz $< 500/\text{mm}^3$
- dwustopniowa redukcja dawki rybawiryny u chorych otrzymujących peg-IFN α -2b: zmniejszenie o 200 mg (dla dawki rybawiryny 800-1200 mg/dzień) lub 400 mg (dla dawki 1400 mg/dzień) a następnie redukcja o kolejne 200 mg w celu kontroli działań niepożądanych
- redukcja dawki rybawiryny do 600 mg/dzień u chorych otrzymujących peg-IFN α -2a
- redukcja dawki rybawiryny u wszystkich chorych: stężenie hemoglobiny < 10 g/dl; całkowite przerwanie leczenia rybawiryną i peg-IFN w przypadku stężenia hemoglobiny $< 8,5$ g/dl

IDEAL (McHutchison 2009a, NCT00081770)

- zwiększenie dawki leków: w przypadku wystąpienia liczby neutrofilów $\geq 750/\text{mm}^3$ lub stężenia hemoglobiny $\geq 10 \text{ g/dl}$
- stosowanie środków stymulujących erytrocyty było dozwolone u chorych ze stężeniem Hb $< 10 \text{ g/dl}$ po wcześniejszej redukcji dawki RBV
- dawki leków mogły być zwiększone w przypadku ustąpienia cytopenii (liczba neutrofilów $\geq 750/\text{mm}^3$ lub stężenie Hb $\geq 10 \text{ g/dl}$)
- stadium włóknienia wątroby oceniane za pomocą skali Metavir – pacjenci ze włóknieniem wrotnym i licznym przegrodowym bez lub z marskością (3 lub 4 punkty w skali Metavir)
- kryterium przerwania leczenia: spadek stężenia RNA HCV w porównaniu do wartości wyjściowych w 12. tygodniu o $< 2 \log_{10}$ lub wykrywalne stężenie RNA HCV w 24. tygodniu; chorych spełniających kryterium uznawano jako nieodpowiadających na leczenie
- wszystkich chorych włączano do okresu obserwacji po zakończeniu lub przerwaniu leczenia
- w analizie uwzględniono chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku
- 4469 chorych poddano skryningową, 3083 chorych poddano randomizacji, a 3070 pacjentów otrzymało leczenie, z czego 1654 (54%) chorych ukończyło pełen schemat leczenia; 1416 (46%) zakończyło leczenie przedwcześnie – 830 (27%) w wyniku niepowodzenia leczenia, 362 (12%) z powodu działań niepożądanych, 224 (7%) z innych przyczyn; 2687 chorych rozpoczęło okres obserwacji, a 2417 ukończyło pełny okres obserwacji

Tabela 309. Charakterystyka (critical appraisal) badanie Rumi 2010.

Rumi 2010			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie otwarte z randomizacją i aktywną kontrolą		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	3 (R 2; B 0; W 1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	1 (Włochy)	Sponsor	Schering-Plough, Roche, Novartis, Vertex
Okres obserwacji	48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji		
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie wyników wcześniejszych badań		
Analiza statystyczna	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>) – badanie miało na celu oszacowanie różnic pomiędzy terapiami opartymi na dwóch różnych rodzajach interferonów (peg-IFN α -2a i peg-IFN α -2b); przyjęto poziom istotności < 0,05		
Punkty końcowe	Główne: <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z SVR – niewykrywalne stężenie RNA HCV w 24. tygodniu od zakończenia leczenia Dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> stężenie RNA HCV w osoczu w różnych punktach czasowych leczenia czynniki predykcyjne SVR ocena bezpieczeństwa 		
Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> <u>grupa P-2aR48</u>: 48 tygodni peg-IFN α-2a, rybawiryna <u>grupa P-2bR48</u>: 48 tygodni peg-IFN α-2b, rybawiryna <p>peg-IFN α-2a podawany w dawce 1,5 μg/tydz., peg-IFN α-2b podawany w dawce 1,5 μg/kg/tydz., rybawiryna podawana (w zależności od m. c.) w dawce: 1000 lub 1200 mg/dzień w skojarzeniu z peg-IFN α-2a lub 800-1200 mg/dzień w skojarzeniu z peg-IFN α-2b</p>			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z HCV wcześniej nieleczeni (bez względu na genotyp) wiek 18-70 wykrywalne stężenie RNA HCV w osoczu podwyższona aktywność ALT > GGN biopsja wątroby wykonana w trakcie 2 lat przed rozpoczęciem badania 		

Rumi 2010
Kryteria wykluczenia

- zakażenie HIV
- utrzymująca się długotrwale prawidłowa aktywność ALT
- stężenie hemoglobiny ≤ 12 g/dl (kobiety) i ≤ 13 g/dl (mężczyźni)
- liczba leukocytów $\leq 2,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, neutrofilów $\leq 1,5 \times 10^3/\text{mm}^3$
- liczba płytek krwi $\leq 75 \times 10^3/\text{mm}^3$
- stężenie kreatyniny w osoczu $> 1,5 \times \text{GGN}$
- choroby autoimmunologiczne
- inne choroby wątroby
- przeciwwskazania do stosowania interferonu i rybawiryny

Charakterystyka populacji

Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Chorzy ze stężeniem HCV RNA $\geq 6 \times 10^6$ [IU/ml] n (%)
grupa P-2aR48	50 (55%)	54,8 (10,8)	71,5 (13,2)	56 (62%)
grupa P-2bR48	43 (49%)	53,9 (12,6)	68,2 (12,2)	58 (67%)

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:
Ocena skuteczności klinicznej
Ocena bezpieczeństwa
Kończący pełny okres leczenia

grupa P-2aR48	91	91	bd.
grupa P-2bR48	87	87	bd.
łącznie	178	178	bd.

Wyniki
Skuteczność kliniczna

- SVR stwierdzano istotnie częściej u pacjentów otrzymujących peg-IFN α -2a w porównaniu do chorych leczonych peg-IFN α -2b – odpowiednio u 48% (95% CI: 38%; 59%) i 32% (95% CI: 23%; 43%), $p = 0,04$

Bezpieczeństwo

- ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono łącznie dla wszystkich chorych bez względu na genotyp HCV, dlatego nie przedstawiono uzyskanych wyników

Uwagi

- w badaniu włączano chorych z HCV o genotypie 1, 2, 3 lub 4, łącznie oceniano 431 chorych, z czego 178 (41,3%) pacjentów miało genotyp 1 – ponieważ ocena w raporcie dotyczyła populacji z HCV-1, z badania Rumi 2010 wykorzystano tylko dane dla takiej podgrupy (charakterystyka wyjściowa oraz uzyskane wyni-

Rumi 2010

- ki)
- HCV-1 występował u 91 (42,9%) i 87 (39,7%) pacjentów włączonych odpowiednio do grupy P-2aR48 i P-2bR48
 - randomizacja: w stosunku 1:1, za pomocą komputerowo generowanych list alokacyjnych, stratyfikacja ze względu na genotyp HCV
 - ocena bezpieczeństwa wykonywana przez zaślepiętego psychiatrę
 - ocena stężenia RNA HCV: 4. tydzień – szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR, z ang. *rapid virologic response*); 12. tydzień – pełna wczesna odpowiedź wirusologiczna (cEVR, z ang. *complete early virologic response*); 24. i 28. tydzień – odpowiedź na końcu leczenia (ETR, z ang. *end of treatment response*)
 - nawrót: chorzy z ETR, ale z wykrywalnym stężeniem RNA HCV w trakcie okresu obserwacji
 - chorzy z przełomem: uznawani jako chorzy z niepowodzeniem leczenia (z ang. *treatment failure*);
 - w przypadku braku pomiaru stężenia RNA HCV przed końcem okresu obserwacji oraz w przypadku przerwania leczenia z jakiegokolwiek powodu stwierdzano brak odpowiedzi
 - redukcja dawki peg-IFN α -2a do 135 μ g i peg-IFN α -2b do 1,0 μ g/kg masy: liczba neutrofilów $< 0,75 \times 10^9/l$ odnotowana w dwóch kolejnych ocenach, liczba płytek krwi $< 50000/mm^3$, wycofanie peg-IFN: liczba neutrofilów $< 0,50 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi zbliżająca się do poziomu $25000/mm^3$
 - redukcja dawki rybawiryny o 200 mg/dzień w przypadku spadku stężenia hemoglobiny < 10 g/dl, wycofanie leku przy stężeniu $< 8,5$ g/dl
 - w celu kontroli niedokrwistości 2. i neutropenii 3. stopnia u chorych z zaawansowanym włóknieniem wątroby dozwolone było stosowanie odpowiednio erytropoetyny w dawce 40000 IU/tydz. i G-CSF w dawce 30 MU/tydz.
 - kryterium przerwania leczenia (HCV-1, HCV-4): spadek stężenia RNA HCV o $< 2 \log_{10}$ w 12. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowych i wykrywalne RNA HCV w 24. tygodniu u chorych ze spadkiem $> 2 \log_{10}$ w 12. tygodniu
 - wiadomo jedynie, że 20 i 35 pacjentów z HCV-1 spełniło kryterium zakończenia leczenia odpowiednio w grupie P-2aR48 i P-2bR48
 - 473 chorych oceniano pod kątem włączenia do badania, 447 poddano randomizacji, 431 chorych otrzymało przypisane leczenie, a 119 zakończyło przedwczesnie leczenie
 - w analizie skuteczności uwzględniono wyniki jedynie dla punktów końcowych, które w niniejszym opracowaniu wykorzystano w celu przeprowadzenia porównania pośredniego

Tabela 310. Charakterystyka (critical appraisal) badania Yenice 2006.

Yenice 2006			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie kliniczne z randomizacją i aktywną kontrolą		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	2 (R 1; B 0; W 1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	1 (Turcja)	Sponsor	brak danych
Okres obserwacji	48 tygodni leczenia + 24 tygodnie obserwacji		
Oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono		
Analiza statystyczna	wykazanie wyższości (<i>superiority</i>) – badanie miało na celu oszacowanie różnic pomiędzy terapiami opartymi na dwóch różnych rodzajach interferonów (peg-IFN α -2a i peg-IFN α -2b); przyjęto poziom istotności < 0,05		
Punkty końcowe	Główny: <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z SVR Dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z odpowiedzią wirusową na końcu leczenia ocena bezpieczeństwa 		
Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> <u>grupa P-2aR48</u>: 48. tygodni peg-IFN α-2a, rybawiryna <u>grupa P-2bR48</u>: 48. tygodni peg-IFN α-2b, rybawiryna <p>peg-IFN α-2a podawany w dawce 180 μg/tydz., peg-IFN α-2b podawany w dawce 1,5 μg/kg/tydz., rybawiryna podawana dwa razy dziennie w całkowitej dawce 800-1200 mg/dzień (w zależności od m. c.)</p>			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z HCV-1 wcześniej nieleczeni obecność przeciwciał anti-HCV wynik na obecność HCV potwierdzony za pomocą ilościowego testu PCR czasu rzeczywistego prawidłowa i/lub podwyższona aktywność transaminazy w osoczu włóknienie wątroby > 1. stadium w skali Knodell stężenie hemoglobiny ≥ 12 g/dl (kobiety) lub ≥ 13 g/dl (mężczyźni) liczba leukocytów $\geq 3 \times 10^3/\text{mm}^3$, neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ i płytek krwi 		

Yenice 2006

Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn, n (%)	Wiek [lata] n (%)		Liczba chorych z prawidłowym stężeniem ALT, n (%)	Podtyp HCV-1, n (%)		
			≤ 40	> 40		1a:	1b:	1c:
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ stężenie bilirubiny, albuminy i kreatyniny w zakresie normy • zakażenie HIV, HBV lub HDV • wodobrzusze • wodobrzusze, krwawienie z żyłaków przełyku • rak wątrobowokomórkowy lub inny złośliwy nowotwór • przyjmowanie leków przeciwdepresyjnych lub środków uspokajających > 3 miesiące • depresja, psychoza lub próby samobójcze • istotne problemy z sercem lub płucami 							
	grupa P-2aR48	37	13 (35%)	7 (19%)	30 (81%)	11 (30%)	7 (19%)	28 (76%)
grupa P-2bR48	37	10 (27%)	6 (16%)	31 (84%)	9 (24%)	2 (5%)	35 (95%)	0 (0%)

Wyjściowe różnice między grupami				
Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji	Populacja włączona do badania	Ocena skuteczności klinicznej	Kończący pełny okres obserwacji
grupa P-2aR48	40 (100%)	40 (100%)	37 (92,5%)	37 (92,5%)
grupa P-2bR48	40 (100%)	40 (100%)	37 (92,5%)	37 (92,5%)
łącznie	80 (100%)	80 (100%)	74 (92,5%)	74 (92,5%)

Wyniki
Skuteczność kliniczna

- **SVR:** u 48,6% i 35,1% chorych leczonych odpowiednio w grupie P-2aR48 lub P-2bR48, obserwowane różnice nie był istotne statystycznie, $p = 0,239$

Bezpieczeństwo

- z powodu niedokrwistości dawkę rybawiryny zredukowano do 600 mg u 3 i 2 pacjentów otrzymujących leczenie odpowiednio w grupie P-2aR48 i P-2bR48; u chorych otrzymujących zredukowaną dawkę rybawiryny odnotowano brak odpowiedzi na końcu leczenia
- w obu grupach leczenie przerwano u 3 chorych – w grupie P-2aR48 u 1 z powodu niedokrwistości i u 2

Yenice 2006

z powodu pancytopenii, w grupie P-2bR48 u 3 z powodu pancytopenii, a jednego utracono z obserwacji (niezgodność w publikacji)

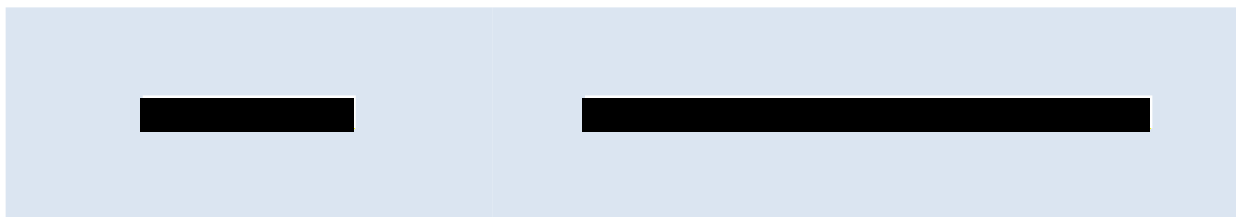
- jednego pacjenta z grupy P-2bR48 utracono z obserwacji

Uwagi

- leczenie w grupach P-2aR48 i P-2bR48 rozpoczynano w różnych punktach czasowych (niejednocześnie); dane zbierano po zakończeniu terapii u wszystkich chorych
- terapię przerywano w przypadku wykrywalnego stężenia RNA HCV w 24. tygodniu leczenia
- analizy przeprowadzono w obrębie populacji chorych, którzy przez 48 tygodni otrzymywali pełne dawki peg-IFN
- dawkę rybawiryny zredukowano do 600 mg w przypadku stężenia hemoglobiny < 10 g/dl u chorych nie wykazujących problemów z sercem
- podawanie peg-IFN i rybawiryny przerywano odpowiednio w przypadku spadku liczby neutrofilów < 500/ml i stężenia hemoglobiny < 8,5 g/dl
- po zastosowaniu redukcji chorzy otrzymywali rybawirynę w stałych dawkach do końca leczenia
- do badania włączono po 40 chorych w każdej z grup; po 37 chorych w obu grupach ukończyło 48 tygodni leczenia (większość tych chorych zakończyło leczenie z powodu działań niepożądanych, a jednego utracono z obserwacji)
- w analizie skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono wyniki dotyczące tylko tych punktów końcowych, które w niniejszym raporcie zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim

4.15 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]



4.16 Spis tabel

[Redacted Table of Contents]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

07

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

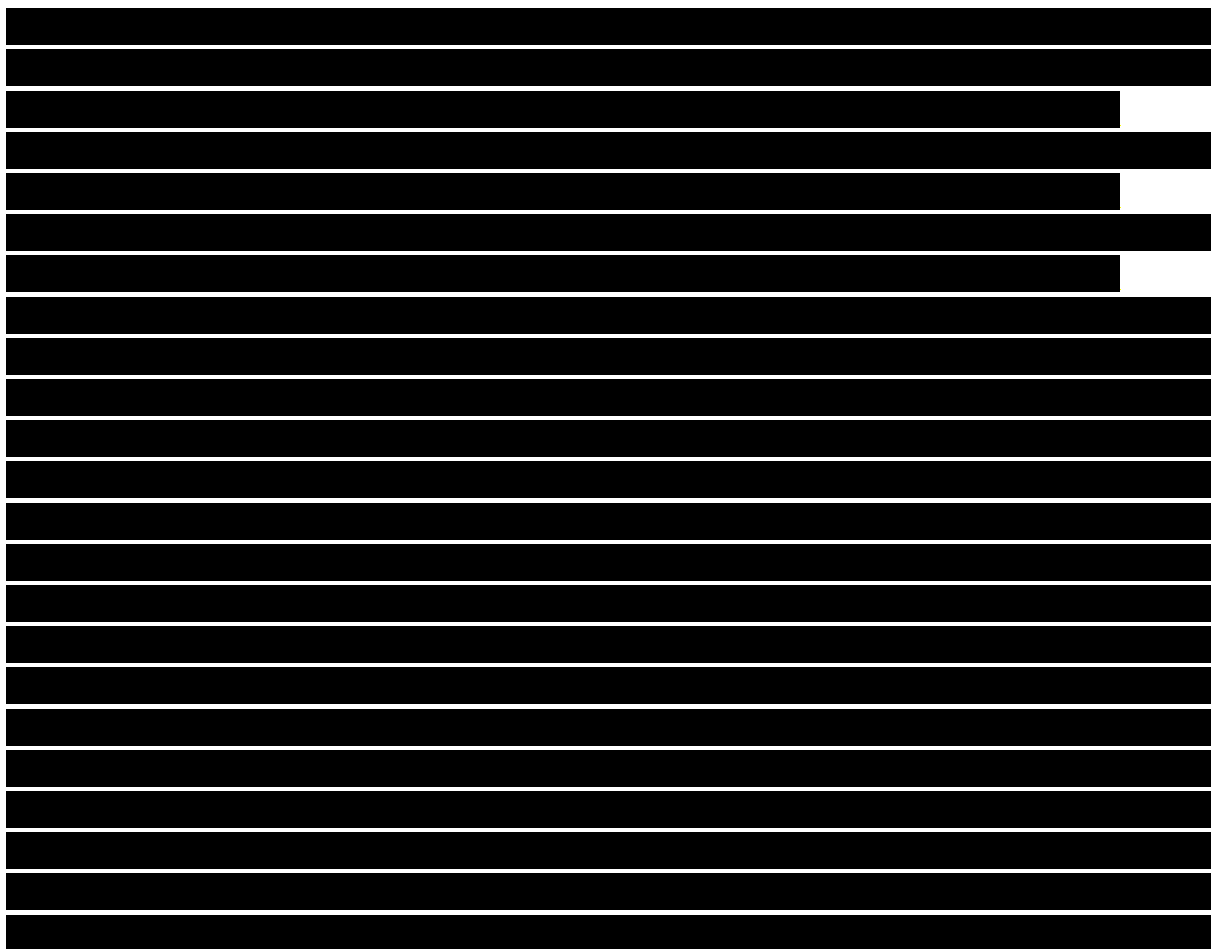
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3



4.17 Spis wykresów

[Redacted Table-Of-Contents]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing approximately 40 lines of blacked-out content]

[Redacted text block]